

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 9 月 1 日 (01.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/079845 A1

(51) 国際特許分類: A61K 45/00, 31/166, 31/454, 31/505, 45/06, A61P 25/06, 43/00 // C07D 239/42, 401/06

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/002946

(22) 国際出願日: 2005 年 2 月 17 日 (17.02.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-044089 2004 年 2 月 20 日 (20.02.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): アステラス製薬株式会社 (ASTELLAS PHARMA INC.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 阿久沢 忍 (AKUZAWA, Shinobu) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 渡辺 俊博 (WATANABE, Toshihiro) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 森田 拓, 外 (MORITA, Hiroshi et al.); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社 知的財産部内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: PREVENTIVES FOR MIGRAINE

(54) 発明の名称: 片頭痛予防薬

(57) Abstract: Preventives for migraine which contain, as the active ingredient, a double antagonist to 5-HT_{2B} and 5-HT₇ receptors having selective binding affinities for the 5-HT_{2B} and 5-HT₇ receptors. These preventives for migraine show a favorable pharmacological effect compared with the case where an antagonist to 5-HT_{2B} receptor showing a selective binding affinity for the 5-HT_{2B} receptor and an antagonist to 5-HT_{2B} receptor showing a selective binding affinity for the 5-HT₇ receptor are each employed alone. Thus, they are useful as drugs showing an excellent effect of preventing migraine and lessened side effects occurring in the existing preventives for migraine.

(57) 要約:

本発明は、5-HT_{2B}及び5-HT₇受容体に選択的な結合親和性を有する5-HT_{2B}及び5-HT₇受容体二重拮抗剤を有効成分とする片頭痛予防薬に関する。

これらの片頭痛予防薬は、5-HT_{2B}受容体に選択的な結合親和性を有する5-HT_{2B}受容体拮抗剤、又は5-HT₇受容体に選択的な結合親和性を有する5-HT_{2B}受容体拮抗剤を各々単独で用いた場合と比較して、良好な薬理作用を示したことから、片頭痛の予防効果に優れ、かつ既存の片頭痛予防薬に見られる副作用を低減させた薬剤として有用である。

WO 2005/079845 A1



— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 *PCT* ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

1

明 細 書
片頭痛予防薬

技術分野

本発明は片頭痛の予防薬として有用な医薬組成物に関する。

背景技術

片頭痛は周期的に起こる拍動性の頭痛であり、頭の片側又は両側に強い痛みが発生し数時間から3日間程度持続する疾患である。この片頭痛は次のような発症機序で病態が進行することが示唆されている。まず、5-HT（セロトニン）等の神経伝達物質の作用により硬膜血管がいったん収縮した後、再び拡張が起こり、この際 CGRP 等の血管作動性ペプチドや血漿蛋白を放出して炎症が進行し、頭痛への発症と繋がる。

片頭痛を標的とした医薬は、予防薬と治療薬に二分される。前者は発症前に予防的に連投することで、発作頻度を減らすことが目的であり、後者は発作発現後に服用し痛みを抑えることが目的である。特に予防薬としては、ロメリジン、フルナリジン等のCa拮抗剤、ピゾチフェン、メチセルジド等のセロトニン拮抗剤、プロプラノロール等の β 遮断薬等が一部の国で臨床に用いられているが、いずれも多く副作用が報告されており、十分な臨床効果が得られていない。

上記の予防薬の中のセロトニン拮抗剤であるピゾチフェンに関しては、有効性が高剤と比較して高いものの、有効投与量で疲労感、眠気、めまい、体重増加などの副作用が見られることが問題となっている(J. Neurol. (1991) 238, S45-S52)。当該化合物は、5-HT 受容体サブタイプいずれに対しても親和性を有し、かつ α_1 、 M_1 及び D_2 等の様々な受容体に対しても親和性が高いことが知られている。

5-HT はモノアミン神経伝達物質であり、5-HT 受容体を介して様々な生理的作用を発現する。5-HT 受容体は 5-HT₁ から 5-HT₇ の 7 つのファミリーに分類され、特に 5-HT₂ 受容体は 5-HT_{2A}、5-HT_{2B} 及び 5-HT_{2C} の三種類のサブタイプが知られている(Pharmacol. Rev. (1994) 46, 157-203)。片頭痛の発症についてはこの 5-HT が深く関わっていることが示唆されている(Headache (1994) 34, 408-417)。さらに、5-HT 受容体拮抗作用を有する薬剤が片頭痛の予防に有効である事が報告されて

いる(Prog. Drug. Res. (1998) 51, 219-244)。

近年 5-HT 受容体サブタイプの薬理学的研究が進められてきた。例えば、5-HT_{2B} 受容体アンタゴニストはモルモット mCPP 誘発硬膜血管外蛋白漏出を抑制すること(Cephalalgia (2003) 23, 117-123)が、また、血管平滑筋上に局在する 5-HT_{2B} 受容体は NO 遊離を引き起こし、NO は三叉神経からの CGRP やサブスタンス P 等の神経ペプチドの遊離を促進すること(J. Biol. Chem. (2000) 275, 9324-9331、Circ. Res. (1992) 70, 1313-1319)が報告されている。更に、5-HT_{2B} 受容体に選択的な結合親和性を有する化合物 (RS-127445) を用いた動物モデルの試験で、片頭痛の予防作用を示唆する結果が得られている (D. W. Bonhaus 著, Cluster Headache and Related Conditions, 第 9 巻 (英国) Oxford University Press (1999), 278-286)。

また、5-HT₇ 受容体は三叉神経に存在し (Neurosci. Lett. (2001) 302, 9-12)、脳血管平滑筋において 5-HT による血管拡張に関与している (Eur. J. Pharmacol. (2002) 439, 1-11)、或いは硬膜血管外蛋白漏出促進作用に関与している (Regional Anesth. (1996) 21, 219-225)との報告がある。

別の報告では、5-HT_{1D}、5-HT_{2B}および5-HT₇受容体は硬膜血管に存在することが記載されている (FEBS Lett. (1995) 370, 215-221)。

既存の非選択的セロトニン拮抗剤を用いて、セロトニン受容体サブタイプへの親和性と片頭痛予防効果の関係が研究されている。例えば、片頭痛の予防効果は、5-HT_{2B} 及び 5-HT_{2C} 受容体への親和性と相関することが報告されている (非特許文献 2)。また、5-HT_{1A}~5-HT₇ の 8 種類のサブタイプの中では 5-HT₇ との相関が高いことが (非特許文献 3)、5-HT_{2B}、5-HT_{2C} 及び 5-HT₇ の 3 種類のサブタイプの中では、5-HT₇ との相関が高いことが (非特許文献 4) 報告されている。しかしながら、これらの報告に用いられている試験化合物は他の受容体に対しても作用を有する非選択的な拮抗化合物であるため、片頭痛予防に関与するサブタイプを明確に特定するには至っていない。

一方、米国特許第 6 4 4 0 9 8 8 号明細書 (特許文献 1) には、5-HT_{2B} 受容体選択的な拮抗化合物及び 5-HT₇ 受容体選択的な拮抗化合物を併用して、あるいは両作用を併有する化合物を用いて、尿失禁を治療する方法に係る特許が公開

されている。しかしながら当該特許には片頭痛に関する開示はない。また、国際公開第03/000252号パンフレット（特許文献2）には、5-HT₆及び5-HT₇受容体に親和性のある化合物が片頭痛を含めた多種の中枢性疾患の治療に有効であることが記載されている。一つの実施例化合物は5-HT₆、5-HT₇及び5-HT_{2B}受容体に親和性を示している（20頁）。しかしながら、当該明細書には、片頭痛予防に関する当該出願化合物の効果について具体的な開示はない。

（非特許文献1）

D・W・ボーンハウス著（D. W. Bonhaus）, 「クラスター・ヘッドイク・アンド・リレイテッド・コンディションズ（Cluster Headache and Related Conditions）」, 第9巻, （英国）, オックスフォード・ユニバーシティー・プレス（Oxford University Press）, 1999年, p. 278-286

（非特許文献2）

カリン・シュムック（Karin Schmuck）, 他4名, 「ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス（European Journal of Neuroscience）」, （オランダ）, 1996年, 第8巻, p. 959-967

（非特許文献3）

ホセ・A・テロン（Jose A. Terron）, 「プロシーディングス・オブ・ザ・ウェスタン・ファーマコロジカル・ソサエティー（Proceedings of the Western Pharmacological Society）」, （米国）1998年, 第41巻, p. 247-251

（非特許文献4）

ホセ・A・テロン（Jose A. Terron）, 「ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー（European Journal of Pharmacology）」, （オランダ）, 2002年, 第439巻, p. 1-11

（特許文献1） 米国特許第6440988号明細書

（特許文献2） 国際公開第03/000252号パンフレット

発明の開示

本発明者等は、5-HT受容体サブタイプの拮抗剤と片頭痛の予防効果との関係につき鋭意検討した結果、広範なサブタイプの中でも特に5-HT_{2B}受容体及び5-

HT₇受容体が重要であること、実際にそれらの選択的拮抗化合物を同時に使用した場合に、単独で用いた場合と比較して大幅な活性の増強効果を示すこと、更に、選択的な 5-HT_{2B} 受容体及び 5-HT₇ 受容体阻害作用を併有する化合物を用いても同様の効果が確認できること、を知見して本発明を完成させた。即ち、本発明は、選択的な 5-HT_{2B} 及び 5-HT₇ 受容体二重拮抗剤を有効成分とする片頭痛予防薬に関する。本発明の片頭痛予防薬は、5-HT_{2B} 及び 5-HT₇ 受容体以外の受容体拮抗作用が弱いことから、これらに起因する副作用が少ない。

更に詳しくは、(1) 選択的な 5-HT_{2B} 及び 5-HT₇ 受容体二重拮抗剤が、a) 第一成分として 5-HT_{2B} 受容体に選択的な結合親和性を有する 5-HT_{2B} 受容体拮抗化合物と、b) 第二成分として 5-HT₇ 受容体に選択的な結合親和性を有する 5-HT₇ 受容体拮抗化合物を含有するものである、前記片頭痛予防薬、及び、(2) 選択的な 5-HT_{2B} 及び 5-HT₇ 受容体二重拮抗剤が、5-HT_{2B} 及び 5-HT₇ 受容体の両方に選択的な結合親和性を有する 5-HT_{2B} 及び 5-HT₇ 受容体二重拮抗化合物を含有するものである、前記片頭痛予防薬に関する。

また、a) 第一製剤として 5-HT_{2B} 受容体に選択的な結合親和性を有する 5-HT_{2B} 受容体拮抗化合物を有効成分とする製剤、及び、b) 第二製剤として 5-HT₇ 受容体に選択的な結合親和性を有する 5-HT₇ 受容体拮抗化合物を有効成分とする製剤からなる組合せ物であって、該第一及び第二製剤は同時にもしくは別々に投与されるものである片頭痛予防用組合せ物をも包含する。

更に、本発明は以下の態様をも包含する。

〔1〕 片頭痛予防薬の製造のための、選択的な 5-HT_{2B} 及び 5-HT₇ 受容体二重拮抗剤の使用。

〔2〕 選択的な 5-HT_{2B} 及び 5-HT₇ 受容体二重拮抗剤を有効成分とする片頭痛予防薬の製造のための、「5-HT_{2B} 受容体に選択的な結合親和性を有する 5-HT_{2B} 受容体拮抗化合物」の使用。

〔3〕 選択的な 5-HT_{2B} 及び 5-HT₇ 受容体二重拮抗剤を有効成分とする片頭痛予防薬の製造のための、「5-HT₇ 受容体に選択的な結合親和性を有する 5-HT₇ 受容体拮抗化合物」の使用。

〔4〕 選択的な 5-HT_{2B} 及び 5-HT₇ 受容体二重拮抗剤の有効量を患者に投与するこ

とを含む片頭痛の予防方法。

〔5〕5-HT_{2B}選択的受容体拮抗化合物を有効成分とする製剤と5-HT₇選択的受容体拮抗化合物を有効成分とする製剤からなる組み合わせ物を、同時にもしくは別々に患者に投与することを特徴とする片頭痛予防方法。

〔6〕「5-HT_{2B}受容体に選択的な結合親和性を有する5-HT_{2B}受容体拮抗化合物」を有効成分とする、片頭痛予防のために「5-HT₇受容体に選択的な結合親和性を有する5-HT₇受容体拮抗化合物」の投与を受けている患者に対する片頭痛予防効果増強剤。

〔7〕「5-HT₇受容体に選択的な結合親和性を有する5-HT₇受容体拮抗化合物」を有効成分とする、片頭痛予防のために「5-HT_{2B}受容体に選択的な結合親和性を有する5-HT_{2B}受容体拮抗化合物」の投与を受けている患者に対する片頭痛予防効果増強剤。

図面の簡単な説明

図1は、試験方法（4）のモルモット片頭痛モデルにおいて、RS-127445 投与時の蛋白漏出量を測定した結果を示すグラフである。統計的検定はダネット法により行い、*は有意水準5%、**は1%を示す。

図2は、試験方法（4）のモルモット片頭痛モデルにおいて、SB-269970 投与時の蛋白漏出量を測定した結果を示すグラフである。統計的検定はダネット法により行い、**は有意水準1%を示す。

図3は、試験方法（4）のモルモット片頭痛モデルにおいて、RS-127445 及びSB-269970 同時投与時の蛋白漏出量を測定した結果を示すグラフである。統計的検定はT検定により行い、*は有意水準5%を示す。

図4は、試験方法（4）のモルモット片頭痛モデルにおいて、実施例3の化合物投与時の蛋白漏出量を測定した結果を示すグラフである。統計的検定はT検定により行い、*は有意水準5%を示す。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書中、「片頭痛予防薬」とは、片頭痛患者と診断され定期的に片頭痛を発症する患者に対し処方される薬剤及び医薬組成物であり、発症頻度若しくは痛みの程度を減少させる為に発症前に投与されるものをいう。

「拮抗剤」とは作動薬に対し拮抗的に作用してその作用を減弱させる薬剤をいう。本発明において、「5-HT_{2B} 及び 5-HT₇ 受容体二重拮抗剤」とは、作動薬であるセロトニンと拮抗的に作用して 5-HT_{2B} 及び 5-HT₇ 受容体の双方を介した作用を同時に減弱させる薬剤を意味し、両拮抗作用を併有する化合物を有効成分とする薬剤、及び、5-HT_{2B} 受容体拮抗作用を有する化合物と 5-HT₇ 受容体拮抗作用を有する化合物の両方を有効成分とする合剤を包含する。

「結合親和性」とは受容体の一部に結合することができる能力を意味し、この評価は、後記の試験例のように *in vitro* の受容体結合試験によって算出される K_i 値、場合により同じ条件下で行われた受容体結合試験における IC_{50} 値を比較することにより行う。なお、受容体の結合試験において、一定の濃度で十分な阻害作用を示さず IC_{50} 値を算出できない場合には、その化合物の IC_{50} 値を当該濃度以上とみなすことがある。

「5-HT_{2B} 受容体拮抗化合物」、「5-HT₇ 受容体拮抗化合物」及び「5-HT_{2B} 及び 5-HT₇ 受容体の二重拮抗化合物」として好ましくは、それぞれ選択的に結合する受容体への結合親和性を表す K_i 値が $1\ \mu\text{M}$ 以下、より好ましくは $0.5\ \mu\text{M}$ 以下、更に好ましくは、 $0.1\ \mu\text{M}$ 以下、特に好ましくは、 $0.05\ \mu\text{M}$ 以下である拮抗化合物である。

ある受容体への結合親和性が他の受容体と比較して「選択的」とあるとは、当該受容体への結合親和性が「他の受容体」への結合親和性と比較して高い事を意味する。本発明において「選択的」とは、当該受容体への結合親和性を示す K_i 値若しくは IC_{50} 値が、「他の受容体」に対する値と比較して 10 分の 1 以下である場合を指し、より好ましくはこの値が 50 分の 1 以下、更に好ましくは 100 分の 1 以下、より更に好ましくは 500 分の 1 以下、特に好ましくは 1000 分の 1 以下である。

ここに、「他の受容体」としては、既存の非選択的セロトニン拮抗剤において報告される他の受容体であって、殊に好ましくない作用に関与する受容体である。

従って、具体的な「5-HT_{2B}受容体に選択的な結合親和性を有する 5-HT_{2B}受容体拮抗化合物（以下、5-HT_{2B}選択的拮抗化合物と略記する）」としては、 α_1 、M₁及びD₂受容体に対して選択的な化合物であり、好ましくは α_1 、M₁、D₂、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT₃、5-HT₄、5-HT₆及び5-HT₇受容体に、より好ましくは α_1 、M₁、D₂、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2A}、5-HT_{2c}、5-HT₃、5-HT₄、5-HT₆及び5-HT₇受容体に対して選択的な化合物である。

「5-HT₇受容体に選択的な結合親和性を有する 5-HT₇受容体拮抗化合物（以下、5-HT₇選択的拮抗化合物と略記する）」としては、 α_1 、M₁及びD₂受容体に対して選択的な化合物であり、好ましくは α_1 、M₁、D₂、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2B}、5-HT₃、5-HT₄及び5-HT₆受容体に、より好ましくは α_1 、M₁、D₂、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2c}、5-HT₃、5-HT₄及び5-HT₆受容体に対して選択的な化合物である。

「5-HT_{2B}及び5-HT₇受容体への両方に選択的な結合親和性を有する 5-HT_{2B}及び5-HT₇受容体の二重拮抗化合物（以下、5-HT_{2B}及び5-HT₇選択的二重拮抗化合物と略記する）」としては、 α_1 、M₁及びD₂受容体に対して選択的な化合物であり、好ましくは α_1 、M₁、D₂、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT₃、5-HT₄及び5-HT₆受容体、より好ましくは α_1 、M₁、D₂、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2A}、5-HT_{2c}、5-HT₃、5-HT₄及び5-HT₆受容体に対して選択的な化合物である。

また、本発明の「選択的な 5-HT_{2B}及び5-HT₇受容体二重拮抗剤」としては、 α_1 、M₁及びD₂受容体、好ましくは α_1 、M₁、D₂、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT₃、5-HT₄及び5-HT₆受容体、より好ましくは α_1 、M₁、D₂、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2A}、5-HT_{2c}、5-HT₃、5-HT₄及び5-HT₆受容体に対して、5-HT_{2B}及び5-HT₇受容体に対する結合親和性（K_i値若しくはIC₅₀値）が、10分の1以下、より好ましくは50分の1以下、更に好ましくは100分の1以下、より更に好ましくは500分の1以下、特に好ましくは1000分の1以下である、「5-HT_{2B}選択的拮抗化合物と5-HT₇選択的拮抗化合物の合剤」若しくは「5-HT_{2B}及び5-HT₇選択的二重拮抗化合物を有効成分とする 5-HT_{2B}及び5-HT₇受容体二重拮抗剤」である。

本発明における「5-HT_{2B}選択的拮抗化合物」、「5-HT₇選択的拮抗化合物」、及び「5-HT_{2B}及び5-HT₇選択的二重拮抗化合物」は、後記参考例に示すような方法で

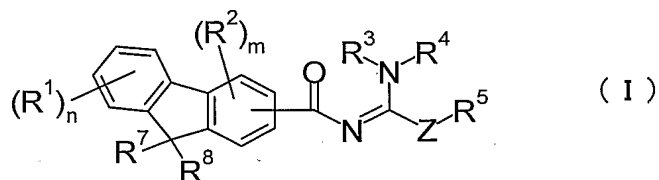
受容体親和性を大量の化合物についてスクリーニングすることにより、容易に見出すことができる化合物である。このような評価においては、HTS（ハイスループットスクリーニング）法が常套的かつ効率的な手段として用いられる。また、スクリーニングに用いることのできる被検化合物として、新規合成化合物、市販品又はケミカルライブラリに登録されている種々の活性については不明の公知化合物、コンビナトリアル・ケミストリー技術によって得られた化合物群を用いることができる。また、微生物の培養上清や、植物、海洋生物由来の天然成分、動物組織抽出物なども用いることができる。さらに、スクリーニングで見いだされた化合物を化学的に修飾した化合物も用いることができる。

本発明における「5-HT_{2B}選択的拮抗化合物」は、例えば、後記参考例 1 及び 3 に記載の受容体親和性スクリーニング法、あるいはこれに類似する方法を実施することにより、見出すことができる。具体的な化合物としては、例えば、既知の 5-HT_{2B}選択的拮抗化合物である、RS-127445(British Journal of Pharmacology (1999) 127, 1075-1082)、LY-266097 (J. Serotonin Res. (1996) 3, 131)、SB-200646 (J. Med. Chem.(1993) 36, 1104)、SB-204741 (J. Med. Chem. (1995) 38, 855)、SB-206553 (J. Med. Chem. (1996) 39, 2773)、SB-221284 (9th RSC-SCI Medicinal Chemistry Symposium (1997) P1 (Poster), 7 Sep)、EGIS-7625(Cardiovascular Drugs and Therapy (2003) 17, 427-434、4-(チオ若しくはセレノキサンテン-9-イリデン)ピペリジン又はアクリジン誘導体 (US2003166672)、2-オキサゾールアミン誘導体 (WO2003068226)、2-チアゾールアミン誘導体 (WO2003068227) 等が挙げられるが、5-HT_{2B}受容体選択的である化合物であればこの限りではない。

本発明における「5-HT₇選択的拮抗化合物」は、例えば、後記参考例 2 及び 3 に記載の受容体親和性スクリーニング法、あるいはこれに類似する方法を実施することにより、見出すことができる。具体的な化合物としては、例えば、既知の 5-HT₇選択的拮抗化合物である DR-4004 (J. Med. Chem. (1999) 42, 533)、SB-269970 (J. Med. Chem. (2000) 43, 342-345)、SB-691673(Bioorg.Med.Chem. (2003) 13, 1055-1058)、アミノトリアゾール誘導体 (Bioorg.Med.Chem. (2004) 14, 4245-4248)、アミノテトラリン誘導体 (J.Med.Chem. (2004) 47, 3927-3930)、アミノクロマン誘導体 (J.Med.Chem. (2004) 47, 3927-3930)、11-フェニルアポモルフィン

誘導体 (J.Med.Chem. (2001) 44, 1337-1340)等が挙げられるが、同様に 5-HT₇ 受容体選択的である化合物であればこの限りではない。

また、本発明における「5-HT_{2B}及び5-HT₇選択的二重拮抗化合物」は、後記参考例 1 乃至 3 に記載の受容体親和性スクリーニング法を逐次実施することにより見出すことができる。例えば、具体的な化合物として、下記一般式 (I) で示される化合物またはその塩が挙げられる。



(式中の記号は以下の意味を示す。)

R^1 及び R^2 : 同一又は互いに異なって、 $-R^0$ 、低級アルケニル、低級アルキニル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-R^0$ 、 $-O-CO-R^0$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^6-R^0$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CO-NR^6-R^0$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-R^0$ 、 $-CO-R^0$ 、 $-NR^6-CO-R^0$ 、 $-NR^6-CO_2-R^0$ 、 $-O-CO-NR^6-R^0$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)_p-R^0$ 、 $-S(O)_2-NH_2$ 、 $-S(O)_2-NR^6-R^0$ 、 $-NR^6-S(O)_2-R^0$ 、 $-R^{00}-O-CO-R^0$ 、 $-R^{00}-NR^6-R^0$ 、 $-R^{00}-CN$ 、 $-R^{00}-CONH_2$ 、 $-R^{00}-CO-NR^6-R^0$ 、 $-R^{00}-CO_2H$ 、 $-R^{00}-CO_2-R^0$ 、 $-R^{00}-CO-R^0$ 、 $-R^{00}-NR^6-CO-R^0$ 、 $-R^{00}-NR^6-CO_2-R^0$ 、 $-R^{00}-O-CO-NR^6-R^0$ 、シクロアルキル又は含窒素飽和ヘテロ環。ここに当該含窒素飽和ヘテロ環は、低級アルキル、 $-OH$ 、 $-O-R^0$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^6-R^0$ 及びオキソ ($=O$) からなる群より選択される 1~2 個の置換基で置換されていてもよい；

R^0 : 同一若しくは互いに異なって、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NR^6-C_{1-4}$ アルキル及びハロゲンからなる群より選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい低級アルキル；

R^6 : 同一若しくは互いに異なって、低級アルキル又は H；

R^{00} : 同一若しくは互いに異なって、低級アルキレン；

p : 0、1 又は 2；

n : 0、1 又は 2；

m : 0 又は 1；

R^7 及び R^8 : 同一又は互いに異なって、 $-H$ 、 $-R^0$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-R^0$ 、 $-NH_2$ 、

-NR⁶-R⁰、-NR⁶-CO-R⁰、-O-R⁰⁰-OH、-O-R⁰⁰-O-R⁰、シクロアルキル、含酸素飽和ヘテロ環、或いは R⁷ 及び R⁸ が一体となって、オキシ (=O)、=N-OH、=N-OR⁰ 及びテトラヒドロピラニリデンからなる群より選択される基を形成してもよく、或いは R⁷ 及び R⁸ が一体となって、-O-、-S(O)_p-、-NR⁶-及び-CONR⁶-からなる群より選択される 1～2 個の基で中断されていてもよい低級アルキレンを形成し、結合する C 原子とともに 3～8 員環を形成してもよい；

Z : -NH-；

R³ : -H 又は R⁰；及び

R⁴ 及び R⁵ : 同一又は互いに異なって、-H、-R⁰、-CO₂-R⁰、-CO-R⁰、或いは R⁴ 及び R⁵ が一体となって二価基を形成し、R⁴ 及び R⁵ が結合している-N-C-Z-基とともに 5 員ヘテロ環を形成してもよく、このとき Z は更に、-O-又は-S-であってもよく、当該 5 員環は低級アルキル、-OH、-O-R⁰、-NH₂、-NR⁶-R⁰、及びオキシ (=O) からなる 1～2 個の置換基で置換されていてもよい。以下同様。)

ここで前記一般式の定義において「低級」なる用語は、特に断らない限り、炭素数が 1～6 (以後、C₁₋₆と略す) の直鎖又は分枝状の炭素鎖を意味する。従って「低級アルキル」としては、炭素数 C₁₋₆ のアルキルであり、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチルが好ましい。

「低級アルケニル」としては、C₂₋₆ のアルケニル基であり、好ましくはビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル及び 3-ブテニル基である。「低級アルキニル」としては、C₂₋₆ のアルキニル基であり、好ましくは、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル及び 1-メチル-2-プロピニル基である。

「低級アルキレン」としては、好ましくはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン等の直鎖状のアルキレン、及びメチルメチレン等の分枝状のアルキレンである。メチレン、エチレン及びトリメチレンが特に好ましい。

「ハロゲン」とは、F、Cl、Br 又は I を示す。

「シクロアルキル」としては、架橋を有していてもよい C₃₋₁₀ のシクロアルキル基であり、好ましくはシクロプロピル、シクロペンチル及びシクロヘキシル基である。

「含窒素飽和ヘテロ環」としては、1つのN原子を含み、更にN、S及びOからなるヘテロ原子を1つ含んでいてもよい5～8員飽和若しくは一部不飽和の単環ヘテロ環であり、好ましくは、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、モルホリニル、チオモルホリニル及びテトラヒドロピリジル基である。

「含酸素飽和ヘテロ環」としては、1つのO原子を含み、更にN原子を1つ含んでいてもよい5～8員飽和若しくは一部不飽和の単環ヘテロ環であり、好ましくは、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル及びモルホリニル基である。

「置換されていてもよい」とは、「無置換」或いは「同一又は異なる置換基を1～5個有していること」を示す。

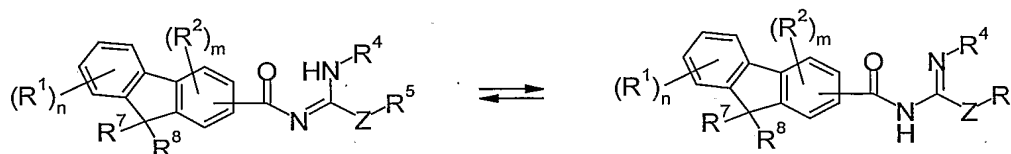
例えば、「ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル」とは、前記の低級アルキルに加え、1個以上のハロゲンで置換された低級アルキルであり、好ましくは、1～5個のFを有するC₁₋₂のアルキルであり、より好ましくはフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルである。

「-O-、-S(O)_p-、-NR⁶-及び-CONR⁶-からなる群より選択される1～2個の2価基で中断されていてもよい低級アルキレン」とは、低級アルキレン、或いは低級アルキレンの途中又は末端に-O-、-S(O)_p-、-NR⁶-及び-CONR⁶-からなる群より選択される基が1個又は2個が挿入された基を表す。例えば、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₃-O-、-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-、-(CH₂)₂-S(O)-(CH₂)₂-、-(CH₂)₂-N(CH₃)-(CH₂)₂-、-O-(CH₂)₂-O-、-S-(CH₂)₂-S-、-CH₂-S-CH₂-、又はCH₂CONHCH₂-等の基が挙げられ、好ましくは-(CH₂)₄-、-S-(CH₂)₂-S-、-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-、又は-(CH₂)₃-O-である。

本発明医薬の有効成分である化合物の塩としては、製薬学的に許容される塩であり、具体的には塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩等が挙げられる。また、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の

金属を含む無機塩基、あるいはメチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

本発明医薬の有効成分である化合物には、幾何異性体や互変異性体が存在する場合がある。例えば、前記式 (I) で示される化合物中、 R^3 が -H である化合物においては以下の互変異性体が存在する。



本発明医薬の有効成分は、このような互変異性体の一方、あるいは混合物を包含する。また、不斉炭素原子に基づく異性体が存在する場合、本発明医薬の有効成分はこれら光学異性体の混合物や単離されたものを包含する。また、置換基の種類によっては、N-オキシドを形成する場合もあり、これらのN-オキシド体も包含する。更に、各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

なお、本発明医薬の有効成分である化合物には、生体内において代謝されて式 (I) で示される化合物又はその塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて包含される。このプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med.

5:2157-2161(1985)に記載されている基や廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻 分子設計163-198に記載されている基が挙げられる。

以下、本発明医薬の有効成分である化合物につき、代表的な製造法を説明する。5-HT_{2B}選択的拮抗化合物及び5-HT₇選択的拮抗化合物は下記文献を参照して製造することができる。

(5-HT_{2B}選択的拮抗化合物) RS-127445 : WO9744326、LY-266097 :

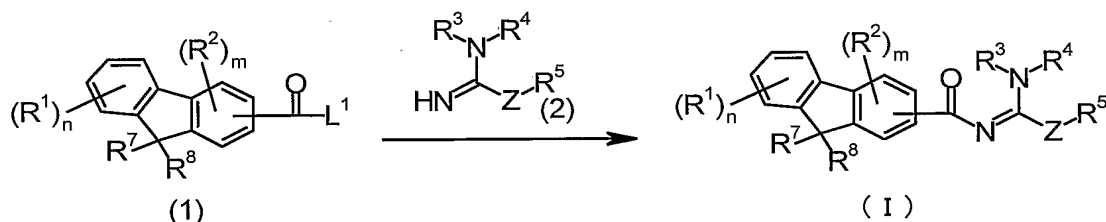
J. Med. Chem. (1996) 39, 2773-2780、SB-200646 : J. Med. Chem. (1993) 36, 1104、SB-204741 : J. Med. Chem. (1995) 38, 855、SB-206553 : J. Med. Chem. (1996) 39, 2773、EGIS-7625 : WO199744334、4-(チオ若しくはセレノキサンテン-9-イリデン)ピペリジン又はアクリジン誘導体 : US2003166672、2-オキサゾールアミン誘導体 : WO2003068226、2-チアゾールアミン誘導体 : WO2003068227。

(5-HT₇選択的拮抗化合物) DR-4004 : J. Med. Chem. (1999) 42, 533、SB-269970 : J. Med. Chem. (2000) 43, 342-345、SB-691673 : Bioorg. Med. Chem. (2003) 13, 1055-

1058、アミノトリアゾール導体：Bioorg.Med.Chem. (2004) 14, 4245-4248、アミノテトラリン誘導体：J.Med.Chem. (2004) 47, 3927-3930、アミノクロマン誘導体：J.Med.Chem. (2004) 47, 3927-3930、11-フェニルアポモルフィン誘導体：J.Med.Chem. (2001) 44, 1337-1340。

また、式（I）で示される化合物は以下の製法により製造することが可能である。

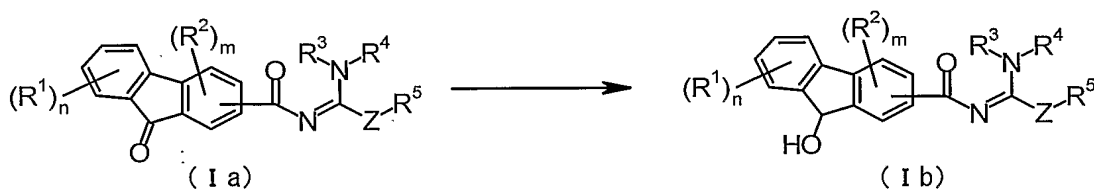
（第一製法）



（式中、L¹ は-OH 若しくは-O-低級アルキル、又はハロゲン、-O-メタンスルホニル若しくは-O-p-トルエンスルホニル等の脱離基を示す。）

式（I）で示される化合物（以下、化合物（I）と略す）は、カルボン酸又はその反応性誘導体である（1）で示される化合物とアミン誘導体（2）とを、アミド化反応に付すことにより製造できる。反応はアミド化の常法に従えばよく、例えば東京化学同人 1977 年刊「生化学実験講座」第 1 巻 タンパク質の化学 IV 記載の方法を参照して実施することができる。

（第二製法）



化合物（I）中、-CR⁷R⁸-が-CH(OH)-で表される化合物(Ib)は、当該部位がカルボニル基である本発明化合物（Ia）を還元反応に付すことにより製造することができる。還元反応は、例えば「Comprehensive Organic Transformations」（1989 年、VCH Publishers, Inc.）記載の方法を参照して実施することができる。

このようにして製造された化合物は、遊離のまま、又は常法による造塩処理を施し、その塩として単離・精製される。単離・精製は抽出、濃縮、留去、結晶化、

濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は異性体間の物理化学的な性質の差を利用して常法により単離できる。例えば光学異性体は、ラセミ化合物を光学活性な有機酸（酒石酸等）とのジアステレオマー塩に導いた後に分別再結晶する方法、或いはキラル充填材を用いたカラムクロマトグラフィー等の手法により、各々分離精製することができる。また、光学活性化合物は適切な光学活性化合物を原料として用いることにより製造することもできる。尚、ジアステレオマーの混合物についても、分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離することができる。

本発明の「片頭痛予防用組合せ物」において、「組合せ物」とは、それぞれの成分が独立した製剤であって、併用療法に用いることができるものを意味し、それぞれを組合せて包装したもの（例えばキット等の形態）、又は併用投与用にそれぞれが独立して販売されるものであってもよい。ここに、「同時に」とは、第一製剤と第二製剤と一緒に投与することを意味し、「別々に」とは、第一製剤と第二製剤を同一若しくは異なる投与経路で、同一若しくは異なる投与頻度若しくは投与間隔で、別々に投与することを意味する。好ましくは、各製剤のバイオアベイラビリティー、安定性等を考慮し、それぞれの製剤に適した製剤処方、投与経路、投与頻度等の投与条件下にて、同時に若しくは別々に投与される。第一製剤及び第二製剤の有効成分の持続時間が同程度である場合には、これらを同時に、又は前後 1 時間以内に投与することが好ましい。同時に投与する場合には、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与してもよい。

キットとしては、5-HT_{2B} 選択的拮抗化合物を含有する第一製剤と 5-HT₇ 選択的拮抗化合物を含有する第二製剤を含み、所望によりプラセボ剤等のそれぞれの投与時期に合わせた投与を容易にする追加的な製剤や表示部材を含んでいてもよい包装品が挙げられる。

本発明における選択的な 5-HT_{2B} 及び 5-HT₇ 受容体二重拮抗剤を有効成分とする片頭痛予防薬、並びに、本発明の組合せ物を構成する前記第一製剤若しくは第二製剤は、当分野において通常用いられている薬剤用担体、賦形剤等を用いて通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、静注、筋注等の注射剤、

軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、パップ剤、噴霧剤、ローション剤、点眼剤、眼軟膏等の外用剤、坐剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を包含し、一般的に用いられる不活性な溶剤、例えば精製水、エタノール等を用いることができる。この組成物は不活性な溶剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁化剤のような補助剤、甘味剤、矯味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤を包含する。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（局方名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解、懸濁して使用することもできる。

本発明の片頭痛予防薬は、通常、片頭痛の発症前に予防的に投与される。従って、発症頻度が高い間は持続的に服用することが好ましい。本発明の片頭痛予防薬が、第一成分の「5-HT_{2B} 選択的拮抗化合物」及び第二成分の「5-HT₇ 選択的拮抗

化合物」を含有してなる拮抗剤の場合、各々の化合物の配合量は、各々単剤として処方した場合の臨床有効量の範囲において、患者個々の症状に応じて適宜決定される。

また、本発明の片頭痛予防薬が、5-HT_{2B} 及び 5-HT₇ 選択的二重拮抗化合物を含有してなる拮抗剤である場合は、その1日の投与量は、通常、経口投与の場合、体重当たり約0.001から50mg/kg、好ましくは0.01~30mg/kg、更に好ましくは、0.05~10mg/kgが、静脈投与される場合、1日の投与量は、体重当たり約0.0001から10mg/kg、好ましくは0.001~1.0mg/kgがそれぞれ適当であり、これを1日1回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

本発明の組合せ物を構成する前記第一製剤若しくは第二製剤における各々の有効成分である化合物の投与量は、各々単剤として処方した場合の臨床有効量の範囲において、患者個々の症状に応じて適宜決定される。

(製造例)

以下製造例に、本発明医薬の有効成分である式(I)で示される化合物の製造方法を具体的に説明する。なお、原料化合物の製造方法を製造参考例として示す。

製造参考例 1-a

4-ブロモイソフタル酸 ジエチルエステルと 2-メチルフェニルボロン酸、炭酸ナトリウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウムとを、トルエン-エタノール-水中で加熱下反応させることにより、ジエチル 2'-メチルビフェニル-2,4-ジカルボキシラートを得た。FAB-MS : 313 (M+H)⁺。

製造参考例 1-b

ジエチル 2'-メチルビフェニル-2,4-ジカルボキシラートのエタノール溶液を、1M 水酸化ナトリウム水溶液で処理することにより、2'-メチルビフェニル-2,4-ジカルボン酸を得た。FAB-MS : 257 (M+H)⁺。

製造参考例 1-c

2'-メチルビフェニル-2,4-ジカルボン酸をポリリン酸中で、加熱することにより、5-メチル-9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボン酸を得た。FAB-MS : 239 (M+H)⁺。

製造参考例 2

3'-メチルビフェニル-2,4-ジカルボン酸を製造参考例 1-c と同様に処理した後、得られた固体を濃硫酸存在下、エタノール中で加熱することによりエステル化を行った。反応を処理した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することにより、エチル 6-メチル-9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボキシラート [FAB-MS : 267 (M+H)⁺]、及びエチル 8-メチル-9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボキシラート [FAB-MS : 267 (M+H)⁺] を、各々得た。

製造参考例 3

エチル 4-ブロモ-2-クロロ安息香酸及び 2-ホルミルフェニルボロン酸より、製造参考例 1-a と同様にしてエチル 3-クロロ-2'-ホルミルビフェニル-4-カルボキシラートを製造した。FAB-MS : 288 (M)⁻。

エチル 3-クロロ-2'-ホルミルビフェニル-4-カルボキシラートと過塩素酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、2-メチル-2-ブテンとを、tert-ブタノール-アセトニトリル-水中で室温で反応させることにより、3'-クロロ-4'-(エトキシカルボニル)ビフェニル-2-カルボン酸を得た。FAB-MS : 305 (M+H)⁺。

以後は製造参考例 1-c 及び製造参考例 2 と同様にしてエチル 1-クロロ-9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボキシラート [FAB-MS : 287 (M+H)⁺]、及びエチル 3-クロロ-9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボキシラート [FAB-MS : 287 (M+H)⁺] を、各々製造した。

製造参考例 4-a

9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボン酸とメチルリチウムとを THF 中で、-20°C ~ 0°C で反応させることにより、9-ヒドロキシ-9-メチル-9H-フルオレン-2-カルボン酸を得た。FAB-MS : 239 (M-H)⁻。

製造参考例 4-b

9-ヒドロキシ-9-メチル-9H-フルオレン-2-カルボン酸と炭酸水素ナトリウム、ヨウ化メチルとを DMF 中で、室温で反応させることにより、メチル 9-ヒドロキシ-9-メチル-9H-フルオレン-2-カルボキシラートを得た。FAB-MS : 255 (M+H)⁺。

製造参考例 4-c

メチル 9-ヒドロキシ-9-メチル-9H-フルオレン-2-カルボキシラートと硝酸鉄

とをメタノール中で、加熱下反応させることにより、メチル 9-メトキシ-9-メチル-9H-フルオレン-2-カルボキシラートを得た。FAB-MS : 269 (M+H)⁺。

製造参考例 5

メチル 9-ヒドロキシ-9-メチル-9H-フルオレン-2-カルボキシラートと水素化ナトリウム、メトキシメチルクロリドとを DMF 中、室温で反応させることにより、メチル 9-メトキシメチル-9-メチル-9H-フルオレン-2-カルボキシラートを得た。FAB-MS : 298 (M)⁺。

製造参考例 6-a

THF 中、3-クロロプロパン-1-オールにメチルマグネシウムブロミドを作用させ、マグネシウムオキシドとした後、金属マグネシウムを作用させグリニヤール試薬 (ClMg(CH₂)₃OMgBr) を調製した。これを製造参考例 4-a と同様にして 9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボン酸と反応させた後、得られた 9-ヒドロキシ-9-ヒドロキシプロピル-9H-フルオレン-2-カルボン酸を、製造参考例 4-b と同様にヨウ化メチルと反応させることにより、メチル 9-ヒドロキシ-9-ヒドロキシプロピル-9H-フルオレン-2-カルボキシラートを得た。FAB-MS : 297 (M-H)⁻。

製造参考例 6-b

メチル 9-ヒドロキシ-9-ヒドロキシプロピル-9H-フルオレン-2-カルボキシラートを p-トルエンスルホン酸存在下で、トルエン中加熱下反応させることにより、メチル 4',5'-ジヒドロ-3'H-スピロ[フルオレン-9,2'-フラン]-2-カルボキシラートを得た。FAB-MS : 281 (M+H)⁺。

製造参考例 7-a

メチル 8-メチル-9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボキシラートと N-ブロモスクシンイミド、2,2'-アゾビスイソブチロニトリルとを四塩化炭素中で、加熱下反応させることにより、メチル 8-ブロモメチル-9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボキシラートを得た。EI-MS : 330 (M)⁺、332 (M+2)⁺。

製造参考例 7-b

メチル 8-ブロモメチル-9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボキシラートとジメチルアミン (2M、メタノール溶液)、炭酸カリウムとを THF 中、室温で反応させることにより、メチル 8-ジメチルアミノメチル-9-オキソ-9H-フルオレン-2-

カルボキシラートを得た。FAB-MS : 296 (M+H)⁺。

製造参考例 8-a

メチル 8-ブロモメチル-9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボキシラートと酢酸カリウムとを DMF 中、室温で反応させることにより、メチル 8-アセトキシメチル-9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボキシラートを得た。FAB-MS : 311 (M+H)⁺。

製造参考例 8-b

メチル 8-アセトキシメチル-9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボキシラートと炭酸カリウムとをメタノール-THF 中、室温で反応させることにより、メチル 8-ヒドロキシメチル-9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボキシラートを得た。FAB-MS : 269 (M+H)⁺。

製造参考例 8-c

メチル 8-ヒドロキシメチル-9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボキシラートとヨウ化メチル、酸化銀とをアセトニトリル中、加熱下反応させることにより、メチル 8-メトキシメチル-9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボキシラートを得た。FAB-MS : 283 (M+H)⁺。

製造参考例 9

メチル 9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボキシラートと水素化ホウ素ナトリウムとをメタノール中、室温で反応させてカルボニル基を還元した後、得られた化合物と三フッ化ジエチルアミノ硫黄とを塩化メチレン中で、室温で反応させることにより、メチル 9-フルオロ-9H-フルオレン-2-カルボキシラートを得た。FAB-MS : 243 (M+H)⁺。

製造参考例 10

プロピル 9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボキシラートとエチレングリコール、p-トルエンスルホン酸とをベンゼン中で、加熱下反応させることにより、プロピル スピロ[1,3-ジオキソラン-2,9'-フルオレン]-2'-カルボキシラートを得た。FAB-MS : 311 (M+H)⁺。

製造参考例 11

プロピル 9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボキシラートとオルト蟻酸メチル、アセチルクロリドとをメタノール中で、室温で反応させることにより、プロピル

9,9-ジメトキシ-9H-フルオレン-2-カルボキシラートを得た。FAB-MS : 313 (M+H)⁺。

製造参考例 12

5-フルオロ-9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボン酸と 1,2-エタンジチオール、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体とを酢酸中で、加熱下反応させることにより、5'-フルオロスピロ[1,3-ジチオラン-2,9'-フルオレン]-2'-カルボン酸を得た。ESI-MS : 317 (M-H)⁻。

製造参考例 13-a

メチル 9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボキシラートとヒドロキシルアミン塩酸塩とをピリジン中で、室温で反応させることにより、メチル (9EZ)-9-ヒドロキシイミノ-9H-フルオレン-2-カルボキシラートを得た。FAB-MS : 254 (M+H)⁺。

製造参考例 13-b

メチル (9EZ)-9-ヒドロキシイミノ-9H-フルオレン-2-カルボキシラートをジオキサン中、水素ガス雰囲気下、10%パラジウム炭素、無水酢酸で処理することにより、メチル 9-アセチルアミノ-9H-フルオレン-2-カルボキシラートを得た。FAB-MS : 282 (M+H)⁺。

製造参考例 14-a

2-ブロモビフェニルと n-ブチルリチウム(1.58M、ヘキサン溶液)とを THF 中で-78°Cで反応させた後、シクロペンタノンの THF 溶液を加え、室温で反応させることにより、1-ビフェニル-2-イルシクロペンタノールを得た。EI-MS : 238 (M)⁺。

製造参考例 14-b

1-ビフェニル-2-イルシクロペンタノールを蟻酸中で、加熱下反応させることにより、スピロ[シクロペンタン-1,9'-フルオレン]を得た。EI-MS : 220 (M)⁺。

製造参考例 14-c

スピロ[シクロペンタン-1,9'-フルオレン]を用い、J. Am. Chem. Soc., 80, 4327(1958)記載の方法で、ブロム化を行うことにより、2'-ブロモスピロ[シクロペンタン-1,9'-フルオレン]を得た。EI-MS : 298(M)⁺、300 (M+2)⁺。

製造参考例 14-d

2'-ブロモスピロ[シクロペンタン-1,9'-フルオレン]と青酸銅とを DMF 中で、加

熱下反応させることにより、スピロ[シクロペンタン-1,9'-フルオレン]-2'-カルボニトリルを得た。ESI-MS : 246 (M+H)⁺。

製造参考例 14-e

スピロ[シクロペンタン-1,9'-フルオレン]-2'-カルボニトリルのエタノール溶液を 8M 水酸化カリウム水溶液と、加熱下反応させることにより、スピロ[シクロペンタン-1,9'-フルオレン]-2'-カルボン酸を得た。ESI-MS : 263 (M+H)⁺。

製造参考例 15

2-ブロモ-4'-メチルビフェニルとテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オンを原料として製造参考例 14-a 同様に反応を行い、4-(4'-メチルビフェニル-2-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール[EI-MS : 268 (M)⁺]を得た後、製造参考例 14-b と同様にして2-メチル-2',3',5',6'-テトラヒドロスピロ[フルオレン-9,4'-ピラン][ESI-MS : 251 (M+H)⁺]を製造した。これと過マンガン酸カリウムとをピリジーン水中で、加熱下反応させ、得られた粗精製物を硫酸存在下、メタノール中で、加熱下反応させることにより、メチル 2',3',5',6'-テトラヒドロスピロ[フルオレン-9,4'-ピラン]-2'-カルボキシラートを得た。ESI-MS : 295 (M+H)⁺。

製造参考例 16-a

9H-フルオレン-9,9-ジイルジメタノールとメタンスルホニルクロリド、トリエチルアミンとを塩化メチレン中で、室温で反応させることにより、9H-フルオレン-9,9-ジイルジメチレン ジメタンスルホナートを得た。EI-MS : 382 (M)⁺。

製造参考例 16-b

9H-フルオレン-9,9-ジイルジメチレン ジメタンスルホナートとヨウ化ナトリウムとをヘキサメチルリン酸トリアミド中で、加熱下反応させることにより、9,9-ビス(ヨードメチル)-9H-フルオレンを得た。これをエタノール中、加熱下、亜鉛で処理することにより、スピロ[シクロプロパン-1,9'-フルオレン]を得た(EI-MS : 192 (M)⁺)。以後は製造参考例 14-c~14-e と同様にしてスピロ[シクロプロパン-1,9'-フルオレン]-2'-カルボン酸を製造した。ESI-MS : 235 (M-H)。

製造参考例 17-a

2-ブロモ-9H-フルオレン及び[(2-クロロエトキシ)メチル]ベンゼンとを、tert-ブトキシカリウム存在下、DMSO 中で加熱下反応させることにより、9,9-ビス[2-

(ベンジルオキシ)エチル]-2-ブromo-9H-フルオレンを得た。FAB-MS : 535 ($M+Na$)⁺, 537 ($M+2+Na$)⁺。

製造参考例 17-b

9,9-ビス[2-(ベンジルオキシ)エチル]-2-ブromo-9H-フルオレンのブromo基を、製造参考例 14-d と同様のシアノ化し、引き続き製造参考例 14-e と同様の加水分解反応によりカルボキシ基へと変換し、更にヨウ化エチルを用いて製造参考例 4-b と同様のエステル化反応を行うことにより、エチル 9,9-ビス[2-(ベンジルオキシ)エチル]-9H-フルオレン-2-カルボキシラートを得た。FAB-MS : 507 ($M+H$)⁺。

製造参考例 17-c

エチル 9,9-ビス[2-(ベンジルオキシ)エチル]-9H-フルオレン-2-カルボキシラートとパラジウム炭素とを水素ガス雰囲気下、メタノール中で、室温で反応させることにより、エチル 9,9-ビス(2-ヒドロキシエチル)-9H-フルオレン-2-カルボキシラートを得た (FAB-MS : 327 ($M+H$)⁺)。得られた化合物と p-トルエンスルホンクロリドとを、トリエチルアミン存在下、塩化メチレン中、室温で反応させた後、得られた化合物とメチルアミン(40%メタノール溶液)を、炭酸カリウム存在下、ジオキサン中で、加熱下反応させることにより、メチル 1'-メチルスピロ[フルオレン-9,4'-ピペリジン]-2-カルボキシラートを得た。APCI : 308 ($M+H$)⁺。

製造参考例 18-a

メチル 9H-フルオレン-2-カルボキシラート及びパラホルムアルデヒドとを、ナトリウムエトキシド存在下、DMSO 中で室温で反応させることにより、メチル 9,9-ビス(ヒドロキシメチル)-9H-フルオレン-2-カルボキシラートを得た。FAB-MS : 284 (M)⁺。

製造参考例 18-b

メチル 9,9-ビス(ヒドロキシメチル)-9H-フルオレン-2-カルボキシラートと tert-ブチルジメチルシリルクロリドを、ピリジン中で室温で反応させることにより、メチル 9,9-ビス({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-9H-フルオレン-2-カルボキシラートを得た。FAB-MS : 513 ($M+H$)⁺。

製造参考例 19

4-テトラヒドロ-2H-ピラニルマグネシウムクロリド (4-クロロテトラヒドロ-

2H-ピランとマグネシウムから調製)と9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボン酸から製造参考例4-aと同様にして製造した9-ヒドロキシ-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-9H-フルオレン-2-カルボン酸[FAB-MS : 309 (M-H)]とトリエチルシランをトリフルオロ酢酸中で室温で反応させることにより、9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-9H-フルオレン-2-カルボン酸を得た。FAB-MS : 291 (M-H)。

製造参考例20

9-ヒドロキシ-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-9H-フルオレン-2-カルボン酸と6M塩酸とをジオキサン中で加熱下反応させることにより、9-(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)-9H-フルオレン-2-カルボン酸を得た。FAB-MS : 294 (M)⁺。

製造参考例21-a

2-フルオロ-6-ニトロフェニル トリフルオロメタンスルホナートと4-メチルフェニルホウ酸から製造参考例1-aと同様に反応を行い2-フルオロ-4'-メチル-6-ニトロビフェニル[FAB-MS : 232 (M+H)⁺]を得、このニトロ基を接触還元し(6-フルオロ-4'-メチルビフェニル-2-イル)アミン[EI-MS : 201 (M)⁺]へと導き、さらにザンドマイヤー反応を行い、2-ブロモ-6-フルオロ-4'-メチルビフェニルを得た。EI-MS : 266 (M)⁺, 268 (M)⁺。

製造参考例21-b

2-ブロモ-6-フルオロ-4'-メチルビフェニルとテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オンとをt-ブチルリチウム (1.48M、ペンタン溶液) を用いて製造参考例14-aと同様に反応を行ない、4-(6-フルオロ-4'-メチルビフェニル-2-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール[EI-MS : 286 (M)⁺]を得、更に製造参考例14-bと同様に反応を行ない、5-フルオロ-2-メチル-2',3',5',6'-テトラヒドロスピロ[フルオレン-9,4'-ピラン]を得た。FAB-MS : 268 (M)⁺。

製造参考例21-c

5-フルオロ-2-メチル-2',3',5',6'-テトラヒドロスピロ[フルオレン-9,4'-ピラン]、N-ブロモスクシンイミド及び2,2'-アゾビスイソブチロニトリルを四塩化炭素中で加熱下反応させ、得られた粗精製物をアセトン-水中で硝酸銀と反応させることにより、5-フルオロ-2',3',5',6'-テトラヒドロスピロ[フルオレン-9,4'-ピラン]-2-カルボアルデヒド[FAB-MS : 283 (M+H)⁺]を得た。更にこの化合物を、過塩素酸ナ

トリウム、リン酸二水素ナトリウム及び2-メチル-2-ブテンと、tert-ブタノール-アセトニトリル-水の混合溶媒中、室温で反応させることにより、5-フルオロ-2',3',5',6'-テトラヒドロスピロ[フルオレン-9,4'-ピラン]-2-カルボン酸を得た。FAB-MS : 299 (M+H)⁺。

以上の製造参考例と同様にして製造参考例 22~111 の化合物を製造した。それらの構造式と物理学的性状を後記 Table 1~6 に示す。

製造例 1

5-フルオロ-9-オキシ-9H-フルオレン-2-カルボン酸 400 mg の DMF 20 ml 溶液に、CDI 402 mg を加え、50℃にて 1 時間攪拌した。室温まで放冷後、グアニジン炭酸塩 743 mg を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去後、水を加え、析出した固体を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロマトレックス(登録商標)、メタノール/クロロホルム)で精製することにより、N-(ジアミノメチレン)-5-フルオロ-9-オキシ-9H-フルオレン-2-カルボキサミド 434 mg を黄色固体として得た。

製造例 2

9-オキシ-9H-フルオレン-2-カルボン酸 3.35 g のジメチルホルムアミド (DMF) 60 ml 溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール 2.67 g を加え、室温にて 2.25 時間攪拌した。この溶液をグアニジン 塩酸塩 7.16 g の DMF 20 ml 溶液に水素化ナトリウム 3.00 g を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した溶液に氷冷下にて加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。溶媒を留去後、水、酢酸エチルを加え、析出した固体をメタノールで洗浄することにより、N-(ジアミノメチレン)-9-オキシ-9H-フルオレン-2-カルボキサミド 3.00 g を黄色固体として得た。

製造例 3

N-(ジアミノメチレン)-9-オキシ-9H-フルオレン-2-カルボキサミド 400 mg のメタノール溶液 10 ml に、水素化ホウ素ナトリウム 110 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去後、クロロホルム、1M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、析出した固体をエタノール 30 ml に溶解し、4M 塩化水素-酢酸エチル溶液 0.2 ml を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。生じた固体を濾取し、N-(ジアミノメチレン)-9-ヒドロキシ-9H-フルオレン-2-カルボキサミド塩酸塩 380 mg を白色固体として得た。

製造例 4

N-(ジアミノメチレン)-9-ヒドロキシ-9H-フルオレン-2-カルボキサミド 480 mg の塩化メチレン懸濁液 20 ml に、スルホニルクロリド 1.0 g を加え、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を留去後、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル 60、メタノール／クロロホルム）で精製することにより、9-クロロ-N-(ジアミノメチレン)-9H-フルオレン-2-カルボキサミド 155 mg を得た。

製造例 5

製造例 1 と同様にして製造した tert-ブチル (2-{[(ジアミノメチレン)アミノ]カルボニル}-9H-フルオレン-9-イル)カルバマート 170 mg のメタノール溶液 10 ml に、4M 塩化水素－酢酸エチル溶液 2 ml を加え、60℃で 20 分間攪拌した。そのまま熱時濾過し、得られた固体を熱エタノールで洗浄することにより、9-アミノ-N-(ジアミノメチレン)-9H-フルオレン-2-カルボキサミド 2 塩酸塩 83 mg を得た。

製造例 6

N-(ジアミノメチレン)-9,9-ビス({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-9H-フルオレン-2-カルボキサミド 490 mg のメタノール溶液 5 ml に、4M 塩化水素－メタノール溶液 1 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルで洗浄し、N-(ジアミノメチレン)-9,9-ビス(ヒドロキシメチル)-9H-フルオレン-2-カルボキサミド塩酸塩 250 mg を得た。

製造例 7

N-(ジアミノメチレン)-8-ヒドロキシメチル-9-オキシ-9H-フルオレン-2-カルボキサミド 55 mg のピリジン溶液 3 ml に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 20 mg を加え、室温で 10 時間攪拌した。溶媒を留去後、水－エタノールを加え、析出した固体をクロマトレックス(メタノール／クロロホルム)で精製することにより、(9EZ)-N-(ジアミノメチレン)-9-ヒドロキシイミノ-8-ヒドロキシメチル-9H-フルオレン-2-カルボキサミド 14 mg を白色固体として得た。

製造例 8

N-(ジアミノメチレン)-9-ヒドロキシ-9H-フルオレン-2-カルボキサミド 470 mg の DMF 溶液 8 ml に、(2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタン

酸 420 mg、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド 400 mg 4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン 22 mg を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去後、クロロホルム、飽和重曹水を加え不溶物を除去し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 60、メタノール／クロロホルム）で精製した。得られた化合物 270 mg をエタノール 10 ml に溶解し、4M 塩化水素－酢酸エチル溶液 2 ml を加え、40℃で終夜攪拌した。溶媒を留去後、2-プロパノールから再結晶を行うことにより、9-ヒドロキシ-N-[(2EZ,4S)-4-イソプロピル-5-オキシイミダゾリン-2-イリデン-9H-フルオレン-2-カルボキサミド塩酸塩 30 mg を得た。

製造例 9

グアニジン 塩酸塩 1.38g の DMF 8 ml 溶液にナトリウムメトキシドのメタノール溶液（28%）2.99 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。この溶液にエチル 6-メチル-9-オキシ-9H-フルオレン-2-カルボキシレート 350 mg の DMF 4 ml 溶液を加え、100℃にて 3 時間攪拌した。室温まで放冷し、溶媒を留去後、メタノール、水、1M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、析出した固体をメタノール 5 ml で洗浄し、N-(ジアミノメチレン)-6-メチル-9-オキシ-9H-フルオレン-2-カルボキサミド 215 mg を黄色固体として得た。

以上の製造例と同様にして製造例 10～110 の化合物を製造した。それらの構造式と物理学的性状を後記 Table 7～18 に示す。また、後記 Table 19 及び Table 20 の化合物は前記製造例や製造参考例に記載の方法とほぼ同様にして、或いはそれらの方法より当業者に自明な若干の変法を適用することにより、容易に製造することができる。

尚、後記表中の製造例 56a 及び 56b、60a 及び 60b、78a 及び 78b の 6 化合物は、ラセミ体として製造した製造例 56、60 及び 77 の各化合物を光学活性カラムを用いて分割することにより製造した。以下に使用カラム及び移動相として用いた溶媒を示す。

製造例 56a 及び 56b

使用カラム：CHIRALPAK AD-H、移動相：メタノール/ジエチルアミン。

製造例 60a 及び 60b

使用カラム：CHIRALPAK OJ、移動相：エタノール/ジエチルアミン。

製造例 78a 及び 78b

使用カラム：CHIRALPAK AD-H、移動相：ヘキサン/エタノール/トリエチルアミン。

製造例 111

2-アミノ-4-(4-フルオロナフト-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン（以下 RS-127445 と略記する）を国際公開第 97/44326 号公報記載の方法により、また(R)-3-(2-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)エチル)ピロリジン-1-スルホニル)フェノール（以下 SB-269970 と略記する）を国際公開第 97/48681 号公報記載の方法により、それぞれ製造した。

表中の記号は以下の意味を有する。置換基の前の数字は置換位置を示す。

Me：メチル、Et：エチル、Bu：ノルマルブチル、REx：製造参考例番号、Ex：製造例番号、Cmp：化合物番号、RSyn 及び Syn：製造法（数字は同様に製造した製造参考例番号及び製造例番号を示す。）、Str：構造式、Sal：塩（無記載：フリー体；HCl：塩酸塩；数字は酸成分のモル比を示し、例えば、2HCl は二塩酸塩を意味する。）、Dat：物理化学的性状（FAB：FAB-MS、ESI：ESI-MS、EI：EI-MS、NMR：核磁気共鳴スペクトル（DMSO-d₆, TMS 内部標準）の代表的なピークの δ 値。

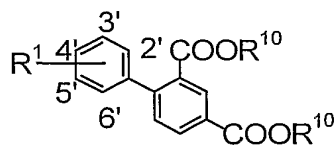
尚、表中の置換基に「*」を付記した化合物は、当該置換基の結合した炭素の不斉に基づく光学異性体を分離した片方の異性体であることを示す。また、表中に示す以下の記号は高速液体クロマトグラフィーによる分析条件を示す。Proc.A：

（カラム：CHIRALPAK AD-H[0.46 cm I.D. x25 cm]、移動相、メタノール/ジエチルアミン=100/0.1、流速：0.5 ml/min、温度：20℃、波長：260 nM）、

Proc.B：（カラム：CHIRALPAK OJ[0.46 cm I.D. x25 cm]、移動相、エタノール/ジエチルアミン=100/0.1、流速：0.3 ml/min、温度：40℃、波長：264 nM）、

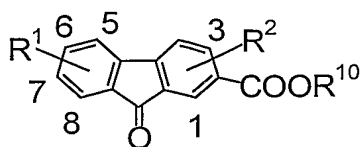
Proc.C：（カラム：CHIRALPAK AD-H [0.46 cm I.D. x25 cm]、移動相、ヘキサン/エタノール/トリエチルアミン=50/50/0.05、流速：1.0 ml/min、温度：25℃、波長：257 nM）。

Table 1



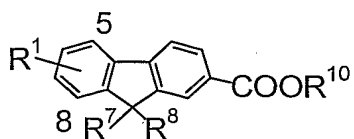
REx	RSyn	R ¹	R ¹⁰	Dat
22	1-a	2'-F	-Et	ESI : 317 (M+H) ⁺
23	1-a	3'-F	-Et	FAB : 317 (M+H) ⁺
24	1-a	4'-F	-Et	FAB : 317 (M+H) ⁺
25	1-a	2'-Cl	-Et	FAB : 333 (M+H) ⁺
26	1-a	3'-Cl	-Et	FAB : 333 (M+H) ⁺
27	1-a	4'-Cl	-Et	FAB : 333 (M+H) ⁺
28	1-a	3'-Me	-Et	FAB : 313 (M+H) ⁺
29	1-a	3'-OMe	-Et	FAB : 328 (M) ⁺
30	1-a	4'-OMe	-Et	FAB : 329 (M+H) ⁺
31	1-a	2'-Et	-Et	ESI : 327 (M+H) ⁺
32	1-a	2'-CF ₃	-Et	FAB : 367 (M+H) ⁺
33	1-a	2'-F, 5'-Me	-Et	ESI : 331 (M+H) ⁺
34	1-a	2'-Me, 5'-Me	-Et	ESI : 327 (M+H) ⁺
35	1-b	2'-F	-H	FAB : 261 (M+H) ⁺
36	1-b	3'-F	-H	FAB : 259 (M-H) ⁻
37	1-b	4'-F	-H	FAB : 261 (M+H) ⁺
38	1-b	2'-Cl	-H	FAB : 277 (M+H) ⁺
39	1-b	3'-Cl	-H	FAB : 277 (M+H) ⁺
40	1-b	4'-Cl	-H	FAB : 277 (M+H) ⁺
41	1-b	3'-Me	-H	FAB : 257 (M+H) ⁺
42	1-b	3'-OMe	-H	FAB : 271 (M-H) ⁻
43	1-b	4'-OMe	-H	FAB : 273 (M+H) ⁺
44	1-b	2'-Et	-H	FAB : 269 (M-H) ⁻
45	1-b	2'-CF ₃	-H	FAB : 309 (M-H) ⁻
46	1-b	2'-F, 5'-Me	-H	ESI : 273 (M-H) ⁻
47	1-b	2'-Me, 5'-Me	-H	FAB : 269 (M-H) ⁻

Table 2



REx	RSyn	R ¹	R ²	R ¹⁰	Dat
48	1-c	5-F	-H	-H	FAB : 242 (M) ⁻
49	1-c	7-F	-H	-H	FAB : 243 (M+H) ⁺
50	1-c	8-F	-H	-H	FAB : 243 (M+H) ⁺
51	1-c	5-Cl	-H	-H	FAB : 259 (M+H) ⁺
52	1-c	7-Cl	-H	-H	FAB : 259 (M+H) ⁺
53	1-c	8-Me	-H	-H	FAB : 239 (M+H) ⁺
54	1-c	5-Et	-H	-H	FAB : 251 (M-H) ⁻
55	1-c	5-CF ₃	-H	-H	FAB : 291 (M-H) ⁻
56	1-c	7-OMe	-H	-H	FAB : 255 (M+H) ⁺
57	1-c	5-F, 8-Me	-H	-H	ESI : 255 (M-H) ⁻
58	1-c	5-Me, 8-Me	-H	-H	FAB : 251 (M-H) ⁻
59	1-c	-H	1-Cl	-H	FAB : 259 (M+H) ⁺
60	1-c	-H	3-Cl	-H	FAB : 259 (M+H) ⁺
61	2	5-F	-H	-Et	FAB : 271 (M+H) ⁺
62	2	8-F	-H	-Et	FAB : 271 (M+H) ⁺
63	2	5-Me	-H	-Me	FAB : 253 (M+H) ⁺
64	2	6-OMe	-H	-Et	FAB : 283 (M+H) ⁺
65	2	8-OMe	-H	-Et	FAB : 283 (M+H) ⁺
66	2	-H	1-Cl	-Et	FAB : 287 (M+H) ⁺
67	2	-H	3-Cl	-Et	FAB : 287 (M+H) ⁺
68	4-b	6-Cl	-H	-CH ₂ CH=CH ₂	FAB : 299 (M+H) ⁺
69	4-b	8-Cl	-H	-CH ₂ CH=CH ₂	FAB : 299 (M+H) ⁺
70	7-b	5-CH ₂ NMe ₂	-H	-Me	FAB : 296 (M+H) ⁺
71	8-a	5-CH ₂ OAc	-H	-Me	FAB : 311 (M+H) ⁺
72	8-c	5-CH ₂ OMe	-H	-Me	FAB : 283 (M+H) ⁺

Table 3

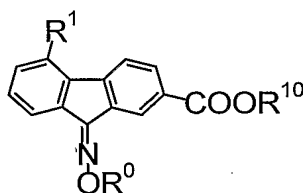


REx	RSyn	R ¹	R ⁷	R ⁸	R ¹⁰	Dat
73	4-a	-H	-Et	-OH	-H	FAB : 253 (M-H) ⁻
74	4-a	-H	-Bu	-OH	-H	ESI : 281 (M-H) ⁻
75	4-a	5-F	-Me	-OH	-H	FAB : 257 (M-H) ⁻
76	4-a	5-Me	-Me	-OH	-H	EI : 254 (M) ⁺
77	4-a	5-Et	-Me	-OH	-H	FAB : 267 (M-H) ⁻
78	4-a	5-CF ₃	-Me	-OH	-H	FAB : 307 (M-H) ⁻
79	4-a	8-Me	-Me	-OH	-H	FAB : 253 (M-H) ⁻
80	4-a	5-F, 8-Me	-Me	-OH	-H	FAB : 271 (M-H) ⁻
81	4-a	5-Me, 8-Me	-Me	-OH	-H	FAB : 267 (M-H) ⁻
82	4-b	-H	-Et	-OH	-Me	FAB : 269 (M+H) ⁺
83	4-b	5-F	-Me	-OH	-Me	EI : 272 (M) ⁺
84	4-b	8-Me	-Me	-OH	-Me	EI : 268 (M) ⁺
85	4-b	5-F, 8-Me	-Me	-OH	-Me	FAB : 285 (M-H) ⁻
86	4-c	-H	-Et	-OMe	-Me	FAB : 283 (M+H) ⁺
87	4-c	5-F	-Me	-OMe	-Me	FAB : 287 (M+H) ⁺
88	4-c	8-Me	-Me	-OMe	-Me	FAB : 283 (M+H) ⁺
89	4-c	5-F, 8-Me	-Me	-OMe	-Me	FAB : 301 (M+H) ⁺
90	5	-H	-Me	-O(CH ₂) ₂ OMe	-Me	EI : 312 (M) ⁺
91	7-b	5-F, 8-CH ₂ -NMe ₂	-Me	-OMe	-Me	FAB : 344 (M+H) ⁺
92	7-b	5-F, 8- 	-Me	-OMe	-Me	FAB : 388 (M+H) ⁺
93	14-e	-H	-CH ₂ OMe	-CH ₂ OMe	-H	ESI : 297 (M-H) ⁻
94	14-e	-H	-(CH ₂) ₂ OMe	-(CH ₂) ₂ OMe	-H	ESI : 325 (M-H) ⁻
95	14-e	-H	-(CH ₂) ₂ OBn	-(CH ₂) ₂ OBn	-H	ESI : 477 (M-H) ⁻
96	1-b	-H	-F	-H	-H	FAB : 227 (M-H) ⁻

Table 4

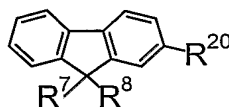
97	1-b	-H	-NHAc	-H	-H	FAB : 268 (M+H) ⁺
98	1-b	-H	-NHBOC	-H	-H	FAB : 338 (M-H) ⁻
99	1-b	-H	-(CH ₂) ₃ OH	-OH	-H	EI : 284 (M) ⁺
100	1-b	-H	-CH ₂ OTBS	-CH ₂ OTBS	-H	FAB : 499 (M+H) ⁺

Table 5



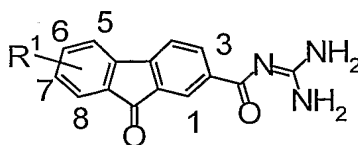
REx	RSyn	R ⁰	R ¹	R ¹⁰	Dat
101	13-a	-H	-F	-H	FAB : 286 (M+H) ⁺
102	13-a	-Me	-H	-Pr	FAB : 296 (M+H) ⁺

Table 6



REx	RSyn	R ⁷	R ⁸	R ²⁰	Dat
103	5	-CH ₂ OMe	-CH ₂ OMe	-H	ESI : 255 (M+H) ⁺
104	14-b	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		-Me	FAB : 251 (M+H) ⁺
105	14-c	-CH ₂ OMe	-CH ₂ OMe	-Br	ESI : 332(M+H) ⁺ , 334 (M+H+2) ⁺
106	14-c	-(CH ₂) ₂ OMe	-(CH ₂) ₂ OMe	-Br	FAB : 361(M+H) ⁺ , 363 (M+H+2) ⁺
107	14-c	-(CH ₂) ₂ -		-Br	EI : 270(M) ⁺ , 272 (M+2) ⁺
108	14-d	-CH ₂ OMe	-CH ₂ OMe	-CN	ESI : 280 (M+H) ⁺
109	14-d	-(CH ₂) ₂ OMe	-(CH ₂) ₂ OMe	-CN	ESI : 308 (M+H) ⁺
110	14-d	-(CH ₂) ₂ -		-CN	FAB : 218 (M+H) ⁺
111	17-a	-(CH ₂) ₂ OMe	-(CH ₂) ₂ OMe	-H	FAB : 283 (M+H) ⁺

Table 7

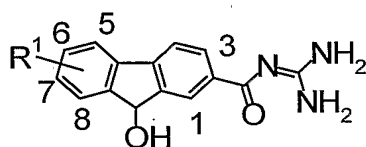


Ex	Syn	R ¹	Dat
1	1	5-F	NMR : 7.45-7.55 (3H, m), 7.73 (1H, d, <i>J</i> = 7.3 Hz), 8.36 (1H, s). ; FAB : 284 (M+H) ⁺
2	2	-H	NMR : 7.42 (1H, t, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.62-7.67 (2H, m), 8.31 (1H, s). ; FAB : 266 (M+H) ⁺
9	9	6-Me	NMR : 2.42 (3H, s), 7.22 (1H, d, <i>J</i> = 7.3 Hz), 8.29 (1H, s). ; FAB : 280 (M+H) ⁺
10	1	7-F	NMR : 7.46-7.51 (2H, m), 8.28 (1H, dd, <i>J</i> = 7.8, 1.5 Hz), 8.31 (1H, d, <i>J</i> = 1.2 Hz). ; FAB : 284 (M+H) ⁺
11	1	8-F	NMR : 7.21 (1H, ddd, <i>J</i> = 9.8, 8.3, 2.5 Hz), 7.70 (1H, dd, <i>J</i> = 8.3, 5.3 Hz), 8.31 (1H, s). ; FAB : 284 (M+H) ⁺
12	2	1-Cl	NMR : 7.43 (1H, t, <i>J</i> = 6.8 Hz), 7.62-7.69 (3H, m), 7.75 (1H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz). ; FAB : 300 (M+H) ⁺
13	2	3-Cl	NMR : 7.44 (1H, t, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.79 (1H, s), 7.94 (1H, s). ; FAB : 300 (M+H) ⁺
14	2	5-Cl	NMR : 7.44 (1H, t, <i>J</i> = 7.8 Hz), 8.18 (1H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz), 8.37 (1H, d, <i>J</i> = 1.0 Hz). ; FAB : 300 (M+H) ⁺
15	2	7-Cl	NMR : 7.64 (1H, d, <i>J</i> = 1.9 Hz), 7.84-7.89 (2H, m), 8.32 (1H, s). ; FAB : 300 (M+H) ⁺
16	2	5-Me	NMR : 2.61 (3H, s), 7.31 (1H, t, <i>J</i> = 7.6 Hz), 8.33 (1H, d, <i>J</i> = 0.9 Hz). ; FAB : 280 (M+H) ⁺
17	2	5-Et	NMR : 1.29 (3H, t, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.36 (1H, t, <i>J</i> = 7.3 Hz), 8.33 (1H, d, <i>J</i> = 1.4 Hz). ; FAB : 294 (M+H) ⁺
18	2	7-OMe	NMR : 3.85 (3H, s), 7.69 (1H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz), 8.26 (1H, s). ; FAB : 296 (M+H) ⁺
19	9	6-Cl	NMR : 7.64 (1H, d, <i>J</i> = 7.3 Hz), 8.02 (1H, d, <i>J</i> = 1.5 Hz), 8.33 (1H, s). ; FAB : 300 (M+H) ⁺
20	9	8-Cl	NMR : 7.40 (1H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.63 (1H, t, <i>J</i> = 7.8 Hz), 8.32 (1H, s). ; FAB : 300 (M+H) ⁺
21	9	8-Me	NMR : 2.56 (3H, s), 7.19 (1H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz), 8.27 (1H, s). ; FAB : 280 (M+H) ⁺
22	9	6-OMe	NMR : 3.92 (3H, s), 6.90 (1H, dd, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2.0 Hz), 8.26-8.27 (2H, m). ; FAB : 296 (M+H) ⁺
23	9	8-OMe	NMR : 3.91 (3H, s), 7.61 (1H, t, <i>J</i> = 8.1 Hz), 8.26 (1H, s). ; FAB : 296 (M+H) ⁺
24	9	5-CH ₂ NMe ₂	NMR : 2.45 (6H, s), 3.66 (2H, s), 8.32 (1H, d, <i>J</i> = 1.0 Hz). ; FAB : 323 (M+H) ⁺

Table 8

25	9	8-CH ₂ NMe ₂	NMR : 2.21 (6H, s), 3.85 (2H, s), 8.25 (1H, d, <i>J</i> = 1.4 Hz). ; FAB : 323 (M+H) ⁺
26	9	5-CH ₂ OH	NMR : 4.84 (2H, d, <i>J</i> = 4.4 Hz), 7.41 (1H, t, <i>J</i> = 7.4 Hz), 8.32 (1H, d, <i>J</i> = 1.4 Hz). ; FAB : 296 (M+H) ⁺
27	9	8-CH ₂ OH	NMR : 4.94 (2H, d, <i>J</i> = 5.9 Hz), 7.55 (1H, dd, <i>J</i> = 7.8, 1.0 Hz), 8.25 (1H, s). ; FAB : 295 (M) ⁺
28	9	5-CH ₂ OMe	NMR : 3.42 (3H, s), 4.75 (2H, s), 8.34 (1H, d, <i>J</i> = 1.4 Hz). ; FAB : 310 (M+H) ⁺
29	9	8-CH ₂ OMe	NMR : 3.40 (3H, s), 4.86 (2H, s), 8.26 (1H, s). ; FAB : 310 (M+H) ⁺

Table 9

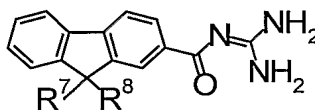


Ex	Syn	R ¹	Sal	Dat
3	3	-H	HCl	NMR : 5.59 (1H, s), 7.40-7.49 (2H, m), 8.23-8.28 (2H, m). ; FAB : 268 (M+H) ⁺
30	3	5-F	HCl	NMR : 5.67 (1H, s), 7.30 (1H, t, <i>J</i> = 8.3 Hz), 8.28 (1H, s). ; FAB : 286 (M+H) ⁺
31	3	7-F		NMR : 5.49 (1H, d, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.18-7.26 (1H, m), 8.32 (1H, s). ; FAB : 286 (M+H) ⁺
32	3	8-F		NMR : 5.48 (1H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.14 (1H, ddd, <i>J</i> = 9.8, 8.3, 2.4 Hz), 8.33 (1H, s). ; FAB : 286 (M+H) ⁺
33	3	1-Cl	HCl	NMR : 5.67 (1H, s), 7.43-7.49 (2H, m), 7.65 (1H, dd, <i>J</i> = 6.3, 2.0 Hz). ; FAB : 302 (M+H) ⁺
34	3	3-Cl	HCl	NMR : 5.56 (1H, s), 7.42-7.48 (2H, m), 8.13 (1H, s). ; FAB : 302 (M+H) ⁺
35	3	5-Cl	HCl	NMR : 5.63 (1H, s), 7.65 (1H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 8.29-8.31 (2H, m). ; FAB : 302 (M+H) ⁺
36	3	6-Cl	HCl	NMR : 5.59 (1H, s), 7.47 (1H, dd, <i>J</i> = 8.1, 1.7 Hz), 8.08-8.10 (2H, m). ; FAB : 302 (M+H) ⁺
37	3	7-Cl	HCl	NMR : 5.59 (1H, d, <i>J</i> = 7.3 Hz), 7.65 (1H, s), 8.27 (1H, s). ; FAB : 302 (M+H) ⁺
38	3	8-Cl	HCl	NMR : 5.70 (1H, s), 7.49 (1H, t, <i>J</i> = 7.8 Hz), 8.25 (1H, s). ; FAB : 302 (M+H) ⁺
39	3	5-Me	HCl	NMR : 2.67 (3H, s), 5.54 (1H, s), 8.27 (1H, s). ; FAB : 282 (M+H) ⁺

Table 10

40	3	6-Me	HCl	NMR : 2.41 (3H, s), 5.54 (1H, s), 8.22 (1H, s). ; FAB : 282 (M+H) ⁺
41	3	8-Me	HCl	NMR : 2.50 (3H, s), 5.64 (1H, s), 8.20 (1H, s). ; FAB : 282 (M+H) ⁺
42	3	5-Et		NMR : 1.28 (3H, t, <i>J</i> = 7.3 Hz), 5.42 (1H, d, <i>J</i> = 7.3 Hz), 8.34 (1H, s). ; FAB : 296 (M+H) ⁺
43	3	6-OMe	HCl	NMR : 3.85 (3H, s), 5.52 (1H, s), 8.21 (1H, s). ; FAB : 298 (M+H) ⁺
44	3	7-OMe	HCl	NMR : 3.85 (3H, s), 5.53 (1H, s), 8.20 (1H, s). ; FAB : 298 (M+H) ⁺
45	3	8-OMe	HCl	NMR : 3.89 (3H, s), 5.66 (2H, brs), 8.20 (1H, s). ; FAB : 298 (M+H) ⁺
46	3	5-CH ₂ NMe ₂	2HCl	NMR : 2.85 (6H, s), 5.58 (1H, s), 8.32 (1H, s). ; FAB : 325 (M+H) ⁺
47	3	8-CH ₂ NMe ₂	2HCl	NMR : 2.79 and 2.85 (6H, s and s), 5.99 (1H, s), 8.33 (1H, s). ; FAB : 325 (M+H) ⁺
48	3	5-CH ₂ OH	HCl	NMR : 4.89 (2H, s), 5.56 (1H, s), 8.24 (1H, s). ; FAB : 298 (M+H) ⁺
49	3	8-CH ₂ OH	HCl	NMR : 4.84 (2H, s), 5.69 (1H, s), 7.44-7.50 (2H, m). ; FAB : 298 (M+H) ⁺
50	3	5-CH ₂ OMe	HCl	NMR : 3.39 (3H, s), 5.57 (1H, s), 8.23 (1H, s). ; FAB : 312 (M+H) ⁺
51	3	8-CH ₂ OMe	HCl	NMR : 3.39 (3H, s), 5.69 (1H, s), 8.24 (1H, s). ; FAB : 312 (M+H) ⁺

Table 11



Ex	Syn	R ⁷	R ⁸	Sal	Dat
4	4	-H	-Cl		NMR : 6.26 (1H, s), 7.40-7.45 (1H, m), 8.36 (1H, s). ; FAB : 286 (M+H) ⁺
5	5	-H	-NH ₂	2HCl	NMR : 5.54 (1H, brs), 7.54 (1H, dt, <i>J</i> = 7.3, 1.0 Hz), 8.61 (1H, s). ; FAB : 267 (M+H) ⁺
6	6	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	HCl	NMR : 3.78 (4H, s), 7.38-7.46 (2H, m), 8.34 (1H, d, <i>J</i> = 0.9 Hz). ; FAB : 312 (M+H) ⁺

Table 12

52	2	-H	-H		NMR : 3.96 (2H, s), 7.31-7.42 (2H, m), 8.31 (1H, s). ; FAB : 252 (M+H) ⁺
53	2	-H	-Me	HCl	NMR : 1.54 (3H, d, <i>J</i> = 7.3 Hz), 4.07 (1H, q, <i>J</i> = 7.3 Hz), 8.49 (1H, s). ; FAB : 266 (M+H) ⁺
54	2	-H	-F	HCl	NMR : 6.60 (1H, d, <i>J</i> = 52.7 Hz), 7.49 (1H, t, <i>J</i> = 7.8 Hz), 8.36 (1H, s). ; FAB : 270 (M+H) ⁺
55	2	-H	-NHCOCH ₃	HCl	NMR : 1.98 (3H, s), 6.11 (1H, d, <i>J</i> = 7.3 Hz), 8.14 (1H, s). ; FAB : 309 (M+H) ⁺
56	2	-OH	-Me	HCl	NMR : 1.64 (3H, s), 7.39-7.43 (2H, m), 8.26 (1H, d, <i>J</i> = 1.4 Hz). ; FAB : 282 (M+H) ⁺
56a		-OH*	-Me*	HCl	RT : 7.39, Proc.A ; FAB : 282 (M+H) ⁺
56b		-OH*	-Me*	HCl	RT : 11.98, Proc.A ; FAB : 282 (M+H) ⁺
57	1	-OH	-Et	HCl	NMR : 0.42 (3H, t, <i>J</i> = 7.3 Hz), 2.04-2.18 (2H, m), 8.19 (1H, d, <i>J</i> = 1.0 Hz). ; FAB : 296 (M+H) ⁺
58	2	-OH	-Bu	HCl	NMR : 0.65-0.75 (5H, m), 7.39-7.44 (2H, m), 8.18 (1H, brs) ; FAB : 324 (M+H) ⁺
59	2	-S(CH ₂) ₂ S-		HCl	NMR : 3.83-3.90 (4H, m), 7.46-7.50 (2H, m), 8.57 (3H, m) ; FAB : 342 (M+H) ⁺
60	9	-O(CH ₂) ₃ -		HCl	NMR : 2.25-2.44 (4H, m), 7.39-7.46 (2H, m), 8.37 (1H, d, <i>J</i> = 1.5 Hz). ; FAB : 308 (M+H) ⁺
60a		-O(CH ₂) ₃ -*		HCl	RT : 14.34, Proc.B ; FAB : 308 (M+H) ⁺
60b		-O(CH ₂) ₃ -*		HCl	RT : 18.66, Proc.B ; FAB : 308 (M+H) ⁺
61	1	-CH ₂ OMe	-CH ₂ OMe	HCl	NMR : 3.17 (6H, s), 3.45 (4H, s), 8.39 (1H, d, <i>J</i> = 1.0 Hz). ; FAB : 340 (M+H) ⁺
62	1	-(CH ₂) ₂ OMe	-(CH ₂) ₂ OMe	HCl	NMR : 2.33-2.48 (4H, m), 2.87 (6H, s), 8.56 (1H, s). ; FAB : 368 (M+H) ⁺
63	1	-(CH ₂) ₂ -		HCl	NMR : 1.81-1.86 (2H, m), 7.27-7.31 (1H, m), 8.20 (1H, d, <i>J</i> = 1.4 Hz). ; FAB : 278 (M+H) ⁺

Table 13

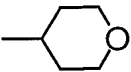
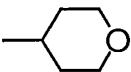
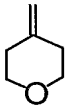
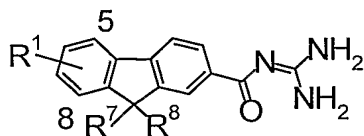
64	1	$-(\text{CH}_2)_4-$		HCl	NMR : 1.94-2.02 (2H, m), 7.38-7.45 (2H, m), 8.40 (1H, s). ; FAB : 306 (M+H) ⁺
65	1	-OH		HCl	NMR : 1.37 (2H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.40-7.46 (2H, m), 8.12 (1H, s). ; FAB : 352 (M+H) ⁺
66	1	-H		HCl	NMR : 4.12 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.43-7.48 (2H, m), 8.30 (1H, s). ; FAB : 335 (M+H) ⁺
67	1			HCl	NMR : 3.21-3.24 (2H, m), 7.43-7.45 (2H, m), 8.57 (1H, s). ; FAB : 334 (M+H) ⁺
68	9	-OH	-OCH ₂ OMe		NMR : 1.64 (3H, s), 3.04 (3H, s), 8.24 (1H, d, $J = 1.5$ Hz). ; FAB : 326 (M+H) ⁺
69	9	-OH	-O(CH ₂) ₂ OMe	HCl	NMR : 1.67 (3H, s), 3.13 (3H, s), 8.22-8.24 (3H, m). ; FAB : 340 (M+H) ⁺
70	9	-OH	-O(CH ₂) ₃ OH	HCl	NMR : 0.87-0.94 (2H, m), 3.19 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 8.17 (1H, s). ; FAB : 326(M+H) ⁺
71	9	-OMe	-Me	HCl	NMR : 1.67 (3H, s), 2.65 (3H, s), 8.30 (1H, d, $J = 1.5$ Hz). ; FAB : 296 (M+H) ⁺
72	9	-OMe	-Et	HCl	NMR : 0.43 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.68 (3H, s), 8.17 (1H, d, $J = 1.5$ Hz). ; FAB : 310(M+H) ⁺
73	9	-OMe	-OMe		NMR : 3.29 (6H, s), 7.36 (1H, dt, $J = 0.9, 7.6$ Hz), 8.24 (1H, s). ; FAB : 312 (M+H) ⁺
74	9	$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$			NMR : 4.33-4.42 (4H, m), 7.32 (1H, dt, $J = 1.0, 7.3$ Hz), 8.21 (1H, s). ; FAB : 310 (M+H) ⁺
75	9	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$		HCl	NMR : 1.76 (2H, dt, $J = 13.7$ Hz, 4.9 Hz), 4.06-4.11 (4H, m), 8.52 (1H, s). ; FAB : 322 (M+H) ⁺
76	9	$-(\text{CH}_2)_2\text{NMe}(\text{CH}_2)_2-$		2HCl	NMR : 1.63-1.71 (2H, m), 2.54 (3H, s), 8.92 (1H, s). ; ESI : 335 (M+H) ⁺

Table 14



Ex	Syn	R ¹	R ⁷	R ⁸	Sal	Dat
77	1	5-F	-OH	-Me	HCl	NMR : 1.69 (3H, s), 7.25-7.30 (1H, m), 8.29 (1H, d, <i>J</i> = 1.5 Hz). ; FAB : 300 (M+H) ⁺
78a		5-F	-OH*	-Me*	HCl	RT : 3.97, Proc.C ; FAB : 300 (M+H) ⁺
78b		5-F	-OH*	-Me*	HCl	RT : 5.78, Proc.C ; FAB : 300 (M+H) ⁺
79	1	5-Me	-OH	-Me	HCl	NMR : 1.62 (3H, s), 2.66 (3H, s), 8.28 (1H, s). ; FAB : 296 (M+H) ⁺
80	1	5-Et	-OH	-Me	HCl	NMR : 1.29 (3H, t, <i>J</i> = 7.3 Hz), 1.61 (3H, s), 8.26 (1H, d, <i>J</i> = 1.9 Hz). ; FAB : 310 (M+H) ⁺
81	1	5-CF ₃	-OH	-Me	HCl	NMR : 1.67 (3H, s), 7.65 (1H, t, <i>J</i> = 7.8 Hz), 8.37 (1H, d, <i>J</i> = 1.4 Hz). ; FAB : 350 (M+H) ⁺
82	1	8-Me	-OH	-Me	HCl	NMR : 1.69 (3H, s), 2.55 (3H, s), 8.23 (1H, d, <i>J</i> = 1.5 Hz). ; FAB : 296 (M+H) ⁺
83	1	5-Me, 8-Me	-OH	-Me	HCl	NMR : 1.67 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.67 (3H, s) ; FAB : 310 (M+H) ⁺
84	2	5-F, 8-Me	-OH	-Me	HCl	NMR : 1.70 (3H, s), 2.53 (3H, s), 8.29 (1H, d, <i>J</i> = 1.5 Hz). ; FAB : 314 (M+H) ⁺
85	2	5-F	-S(CH ₂) ₂ S-		HCl	NMR : 3.87 (1H, dt, <i>J</i> = 11.0, 3.9 Hz), 3.89 (1H, dt, <i>J</i> = 11.0, 5.8 Hz), 8.64 (1H, d, <i>J</i> = 1.5 Hz). ; FAB : 360 (M+H) ⁺
86	1	5-F	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		HCl	NMR : 1.74-1.80 (2H, m), 7.32 (1H, t, <i>J</i> = 8.3 Hz), 8.54 (1H, s). ; FAB : 340 (M+H) ⁺
87	9	5-F	-OMe	-Me	HCl	NMR : 1.69 (3H, s), 2.67 (3H, s), 8.32 (1H, d, <i>J</i> = 1.5 Hz). ; FAB : 314 (M+H) ⁺
88	9	8-Me	-OMe	-Me	HCl	NMR : 1.72 (3H, s), 2.68 (3H, s), 8.22 (1H, d, <i>J</i> = 1.5 Hz). ; FAB : 310 (M+H) ⁺

Table 15

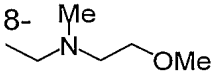
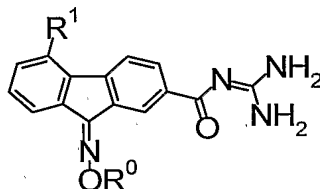
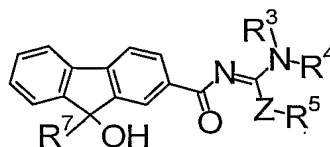
89	9	5-F, 8-CH ₂ NMe ₂	-OMe	-Me	2HCl	NMR : 1.81 (3H, s), 2.76 (3H, s), 8.42 (1H, s). ; FAB : 371 (M+H) ⁺
90	9	5-F, 8- 	-OMe	-Me	2HCl	NMR : 1.81 and 1.82 (3H, s and s), 2.77 and 2.78 (3H, s and s), 2.84 and 2.85 (3H, s and s). ; FAB : 415 (M+H) ⁺

Table 16



Ex	Syn	R ⁰	R ¹	Sal	Dat
7	7	-H	-CH ₂ OH	HCl	NMR : 4.91 and 4.93 (2H, s and s), 7.45-7.56 (2H, m), 7.63-7.74 (2H, m). ; FAB : 311 (M+H) ⁺
91	9	-H	-H	HCl	NMR : 7.51 (1H, dt, <i>J</i> = 7.3, 1.0 Hz), 7.59 (1H, dt, <i>J</i> = 7.3, 1.0 Hz), 8.36 (1H, s). ; FAB : 281 (M+H) ⁺
92	9	-Me	-H	HCl	NMR : 4.24 and 4.25 (3H, s and s), 7.44-7.65 (2H, m), 8.22-8.36 (2H, m Hz). ; FAB : 295(M+H) ⁺
93	9	-H	-F		NMR : 7.29-7.61 (2H, m), 7.78-7.84 (1H, m), 8.18-8.29 (2H, m). ; FAB : 299 (M+H) ⁺
94	7	-H	-CH ₂ NMe ₂	2HCl	NMR : 2.87 (6H, s), 4.83 (2H, s), 7.44-7.65 (1H, m). ; FAB : 338 (M+H) ⁺
95	7	-H	-CH ₂ OMe	HCl	NMR : 3.41 and 3.42 (3H, s and s), 4.82 and 4.84 (2H, s and s), 7.43-7.60 (2H, m). ; FAB : 325 (M+H) ⁺

Table 17



Ex	Syn	R ⁷		Sal	Dat
8	8	H			NMR : 0.94-0.99 (6H, m), 4.20 (1H, d, <i>J</i> = 4.0 Hz), 5.54 (1H, s) ; FAB : 350 (M+H) ⁺
96	2	Me		HCl	NMR : 1.63 (3H, s), 3.18 (6H, s), 8.16 (1H, s) ; FAB : 310 (M+H) ⁺
97	2	Me		HCl	NMR : 1.21 (6H, t, <i>J</i> = 6.8 Hz), 1.63 (3H, s), 8.16 (1H, s) ; FAB : 338 (M+H) ⁺
98	2	Me			NMR : 1.59 (3H, s), 3.80 (2H, t, <i>J</i> = 8.8 Hz), 8.24 (1H, brs) ; FAB : 309 (M+H) ⁺
99	2	Me		HCl	NMR : 1.61 (3H, s), 3.42 (2H, t, <i>J</i> = 8.8 Hz), 8.27 (1H, brs) ; FAB : 325 (M+H) ⁺
100	2	Me			NMR : 1.62 (3H, s), 6.83 (2H, s), 8.26 (1H, d, <i>J</i> = 0.8 Hz) ; FAB : 306 (M+H) ⁺
101	2	Me			NMR : 1.64 (3H, s), 7.29 (1H, d, <i>J</i> = 3.6 Hz), 8.31 (1H, d, <i>J</i> = 1.6 Hz) ; FAB : 323 (M+H) ⁺
102	2	Me			NMR : 1.61 (3H, s), 7.91 (1H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz), 8.23 (1H, d, <i>J</i> = 1.6 Hz) ; FAB : 307 (M+H) ⁺
103	2	Me			NMR : 1.64 (3H, s), 7.94 (1H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz), 8.23 (1H, d, <i>J</i> = 1.6 Hz) ; FAB : 308 (M+H) ⁺
104	2	Me	-NH ₂		NMR : 1.60 (3H, s), 7.90 (1H, dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 8.07 (1H, d, <i>J</i> = 1.2 Hz) ; FAB : 240 (M+H) ⁺

Table 18

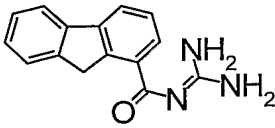
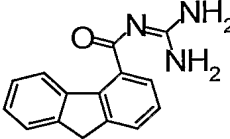
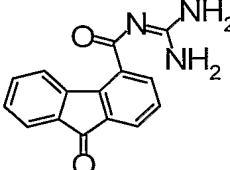
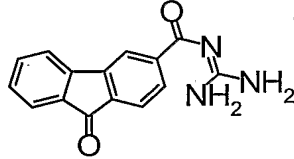
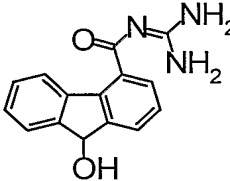
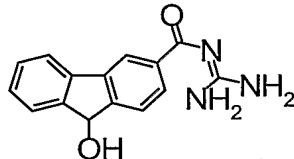
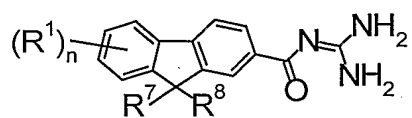
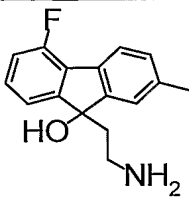
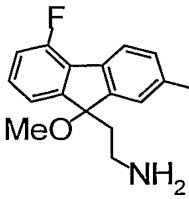
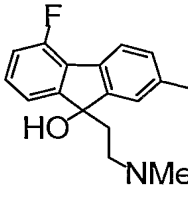
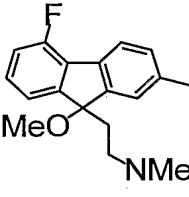
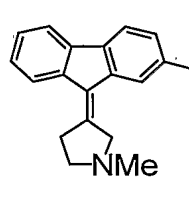
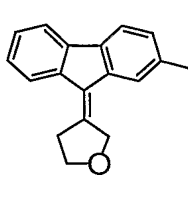
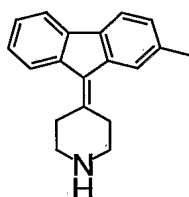
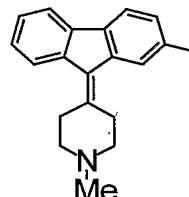
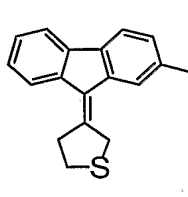
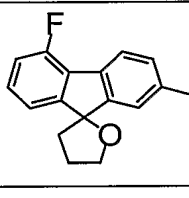
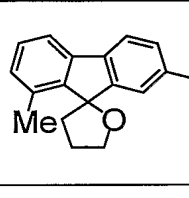
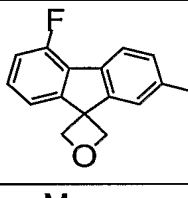
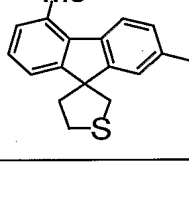
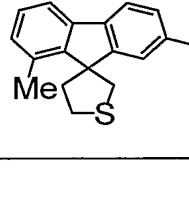
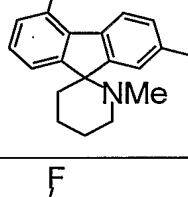
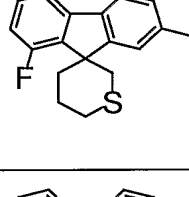
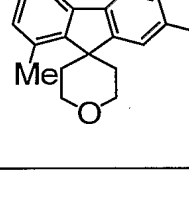
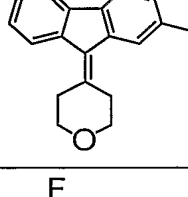
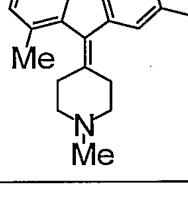
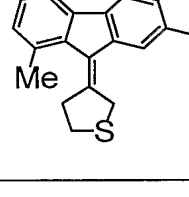
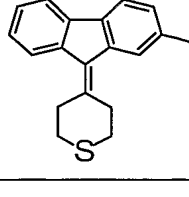
Ex	Syn	Str	Sal	Dat
105	2		HCl	NMR : 4.26 (2H, s), 7.36-7.46 (2H, m), 8.25 (1H, d, $J = 7.8$ Hz). ; FAB : 252 (M+H) ⁺
106	2		HCl	NMR : 4.01 (2H, s), 7.36-7.44 (2H, m), 7.83-7.91 (1H, m). ; FAB : 252 (M+H) ⁺
107	2			NMR : 7.33-7.39 (2H, m), 7.75 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 7.6$ Hz). ; FAB : 266 (M+H) ⁺
108	2		HCl	NMR : 7.47 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.68-7.73 (2H, m), 8.67 (1H, s). ; FAB : 266 (M+H) ⁺
109	3		HCl	NMR : 5.51 (1H, s), 7.35-7.44 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J = 7.1$ Hz). ; FAB : 268 (M+H) ⁺
110	3		HCl	NMR : 5.59 (1H, s), 7.39 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 8.74 (1H, s). ; FAB : 268 (M+H) ⁺

Table 19



Cmp		Cmp		Cmp	
1		8		15	
2		9		16	
3		10		17	
4		11		18	
5		12		19	
6		13		20	
7		14		21	

Table 20

22		29		36	
23		30		37	
24		31		38	
25		32		39	
26		33		40	
27		34		41	
28		35		42	

以下、実施例により本発明の片頭痛予防薬を説明する。また、受容体親和性の試験結果を参考例に示す。

参考例 1 5-HT_{2B} 受容体結合実験

(i) 膜標品調製

ヒト 5-HT_{2B} 受容体発現細胞は文献(FEBS Letters (1994) 342, 85-90)に従って作製した。遺伝子導入細胞に HEK293-ENBA 細胞を用いた。

培養したヒト 5-HT_{2B} 受容体発現 HEK293-EBNA 細胞を PBS(-)で洗浄した。PBS(-)存在下スクレーパーで細胞を剥がし、遠心処理 (1,000 rpm, 10 min, 4 °C) により細胞を回収した。5 mM Tris-HCl (pH 7.4)緩衝液存在下 Polytron (PTA 10-TS)でホモジナイズし、遠心処理 (40,000 x g, 10 min, 4°C) した。50 mM Tris-HCl (pH 7.4)緩衝液存在下ホモジナイザーで懸濁させた。遠心処理 (40,000 x g, 10 min, 4°C) を行い、50 mM Tris-HCl (pH 7.4)中に懸濁し、-80°Cで保存した。

(ii) 受容体結合実験

50 mM Tris-HCl, 4 mM CaCl₂ (pH 7.4)緩衝液、ヒト 5-HT_{2B} 受容体発現 HEK293-EBNA 細胞膜標品、ラジオリガンド [³H]Mesulergine (3.1 TBq/mmol;)を含む総量 500 μl を 25°Cで 1 時間インキュベーションした。化合物は 100% DMSO に溶解し、各濃度に希釈した。非特異的結合は、1 μM ritanserin 存在下での結合量とし、全結合量から、非特異的結合量を差し引いたものを特異的結合量とした。50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) 4 mL を加えて、GF/B グラスフィルターで減圧濾過し、フィルターを同じ緩衝液で洗浄(4 mL x 3)した。グラスフィルターを 5 mL の液体シンチレータ (Aquasol-2) に浸し、液体シンチレーションカウンターで放射エネルギーを測定した。受容体結合を 50%阻害する化合物濃度、IC₅₀ 値は、SAS (ver. 6.11)を用いて非線形回帰分析により求め、受容体に対する親和性を表す Ki 値は、Cheng & Prussoff の式; $K_i = IC_{50} / (1 + [L]/[K_d])$ ([L]: リガンド濃度、[K_d]: 解離定数) を用いて算出した。

前記製造例 3 の化合物は 1.8 nM の Ki 値を示した。また、製造例 4、7、8、34、38、56、56a、56b、59、60、60a、60b、63、71、72、77、78a、78b、85 及び 87 の化合物は 0.1~350nM の Ki 値を示した。

参考例 2 5-HT₇ 受容体結合実験

(i) 膜標品調製

ヒト 5-HT₇ 受容体発現細胞は文献(J. Biol. Chem. (1993) 268, 31, 23422-23426, Br. J. Pharmacol. (1997) 122, 126-132)に従って作製した。遺伝子導入細胞に CHO 細胞を用いた。

培養したヒト 5-HT₇ 受容体発現 CHO 細胞を PBS(-)で洗浄した。PBS(-)存在下スクレーパーで細胞を剥がし、遠心処理 (1,000 rpm, 10 min, 4 °C) により細胞を回収した。5 mM Tris-HCl (pH 7.4)緩衝液存在下 Polytron (PTA 10-TS)でホモジナイズし、遠心処理 (40,000 x g, 10 min, 4°C) した。50 mM Tris-HCl (pH 7.4)緩衝液存在下ホモジナイザーで懸濁させた。遠心処理 (40,000 x g, 10 min, 4°C) を行い、50 mM Tris-HCl (pH 7.4)中に懸濁し、-80°Cで保存した。

(ii) 受容体結合実験

50 mM Tris-HCl, 4 mM CaCl₂ (pH 7.4)緩衝液、ヒト 5-HT₇ 受容体発現 CHO 細胞膜標品、ラジオリガンド [³H]5-HT (3.40 TBq/mmol)を含む総量 500 μl を 25°C で 1 時間インキュベーションした。化合物は 100% DMSO に溶解し、各濃度に希釈した。非特異的結合は、10 μM metergoline 存在下での結合量とし、全結合量から、非特異的結合量を差し引いたものを特異的結合量とした。50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) 4 mL を加えて、GF/B グラスフィルターで減圧濾過し、フィルターを同じ緩衝液で洗浄(4 mL x 3)した。グラスフィルターを 5 mL の液体シンチレータ (Aquasol-2) に浸し、液体シンチレーションカウンターで放射エネルギーを測定した。受容体結合を 50%阻害する化合物濃度、IC₅₀ 値は、SAS (ver. 6.11)を用いて非線形回帰分析により求め、受容体に対する親和性を表す Ki 値は、Cheng & Prussoff の式; $K_i = IC_{50} / (1 + [L] / [K_d])$ ([L]: リガンド濃度、[K_d]: 解離定数) を用いて算出した。

前記製造例 3 の化合物は 17.6 nM の Ki 値を示した。また、製造例 4、7、8、34、38、56、56a、56b、59、60、60a、60b、63、71、72、77、78a、78b、85 及び 87 の化合物は 0.4~310nM の Ki 値を示した。

参考例 3 他の受容体に対する親和性

製造例 3 の化合物の 5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₃、5-HT₄、5-HT₆、α₁、M₁ 及び D₂ 受容体への親和性を、公知の手法 (Journal of Neurochemistry

(1986) 47, 529-540; Molecular Pharmacology (1982) 21, 301-314; European Journal of Pharmacology (1985) 106, 539-546; Journal of Pharmacology Experimental Therapy (1992) 263, 1127-1132; British Journal of Pharmacology (1993) 109, 618-624; Molecular Pharmacology (1993) 43, 320-327; Molecular Pharmacology (1989) 35, 324-330; Cellular Molecular Neurobiology (1988) 8, 181-191; European Journal of Pharmacology (1988) 173, 177-182) を用いて確認した。その結果、本化合物の IC_{50} 値は 5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2A}、5-HT_{2c}、5-HT₃、5-HT₄、5-HT₆、 α_1 、M₁ 及び D₂ の各受容体について全て 1 μ M 以上であった。また、前記製造例 56、59、60、71、72、77 及び 85 の化合物について α_1 、M₁ 及び D₂ の各受容体への親和性を上記の手法を用いて確認した結果、これらの化合物の α_1 、M₁ 及び D₂ 受容体に対する 5-HT_{2B} 及び 5-HT₇ 受容体選択性は 100 倍以上であった。

以上の結果より、本製造例化合物は 5-HT_{2B} 及び 5-HT₇ 受容体の両方に選択的な結合親和性を有することが示された。

なお、下記実施例 1 に記載した RS-127445 (2-Amino-4-(4-fluoronaphth-1-yl)-6-isopropylpyrimidine) 及び SB-269970 ((R)-3-(2-(2-(4-Methylpiperidin-1-yl)ethyl)pyrrolidine-1-sulfonyl)phenol) の各受容体への親和性は公知であり、RS-127445 に関しては、例えば British Journal of Pharmacology (1999) 127, 1075-1082 より、当該化合物の 5-HT_{2B} 受容体への pK_i は 9.5 であり、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2A}、5-HT_{2c}、5-HT₃、5-HT₆、5-HT₇、 α_1 、M₁ 及び D₂ 受容体等に対して 1000 倍以上 5-HT_{2B} 受容体選択的であることが報告されている。また、SB-269970 に関しては、例えば J. Med. Chem. (2000) 43, 342-345 により、当該化合物の 5-HT_{2B} 受容体への pK_i は 8.9 であり、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2c}、5-HT₄、5-HT₆、 α_1 、及び D₂ 受容体等に対して 250 倍以上 5-HT₇ 受容体選択的であることが報告されている。

実施例 1 モルモット片頭痛モデルにおける予防効果

片頭痛発症において、5-HT により硬膜血管から漏出する炎症性蛋白が関与することが示唆されている。本試験系は、被験化合物の存在下にこの漏出蛋白量を測定することにより、片頭痛の予防効果を評価したものであり、Rachel A. Spokes, Vicki C. Middlefell, European Journal of Pharmacology (1995) 281, 75-79 記載

の手法を一部改変して実施した。

ハートレー雄性モルモット(250-350g)にウレタン(1.5g/kg)を腹腔内投与 (i.p.) し、麻酔した。伏在静脈に簡易カニューレーションを施し、蛍光蛋白 (FITC-BSA) 50 mg/kg を静脈内投与(i.v.)し、5 分後に生理食塩水あるいは 5-HT $1\mu\text{M}$ を静脈内投与した。15 分後に生理食塩水で環流を行い、血液を洗い流した。RS-127445、SB-269970 及び実施例 3 の化合物は腹腔内に、その他の実施例化合物は経口にてそれぞれ蛍光蛋白投与 30 分前に投与した。頭蓋を取り外し、硬膜を取り出しエッペンチューブ中 pH11 の生理食塩水存在下で 37°C で 16 時間インキュベーションした。遠心操作し、上清をプレートに分注した。蛍光プレートリーダー(励起波長 485nm, 吸収波長 530nm)にて蛍光強度を測定した。硬膜重量を量り、硬膜蛋白 mg あたりの蛍光強度を算定した。

各化合物の投与時及び非投与時において測定した蛍光強度の値を図 1 ～図 4 に示す。いずれも横軸は化合物の投与量を、縦軸は硬膜血管 1mg あたりの蛍光強度を示す。コントロールとは 5-HT 非添加時の蛍光強度、すなわち基準値を示す。

図 1 に示すように、5-HT_{2B} 選択的拮抗化合物である RS-127445 は 3mg/kg で漏出蛋白量の減少作用を示したものの、3mg/kg から 10mg/kg に投与量を増加しても標準値まで下げる事は無かった。

また、図 2 に示すように、5-HT₇ 選択的拮抗化合物である SB-269970 も 10mg/kg から作用を示したが、これを 30mg/kg に投与量を増加しても漏出蛋白量を標準値まで下げる事は無かった。

一方、図 3 に示すように、RS-127445 及び SB-269970 の両化合物を同時に投与した場合、相乗的な効果が得られることが分った。すなわち、図 1 及び図 2 に示されるように、本モデルにおいて両化合物が最大の薬効を示す最低量は、RS-127445 については 3mg/kg、SB-269970 については 10mg/kg であることが示されたが、同じ投与量で両化合物を同時に投与した場合、漏出蛋白量は標準値までほぼ完全に抑制されることが明らかとなった。この結果は、5-HT_{2B} 受容体及び 5-HT₇ 受容体の両機能を同時に阻害した場合に、一方の選択的受容体の阻害では成し得ない優れた効果が得られることを示している。

この効果は、選択的に 5-HT_{2B} 受容体拮抗作用と 5-HT₇ 受容体拮抗作用を併有

する本発明化合物を用いても同様であった。すなわち、前記製造例 3 の化合物は、図 4 に示すように 3mg/kg の腹腔内投与で漏出蛋白量をほぼ完全に抑制した。

また、前記製造例 56、56a、59、60、60a、60b、71、72、77、78b、85 及び 87 の化合物も、10mg/kg 若しくは 30mg/kg の経口投与において、蛋白漏出をほぼ完全に抑制した。

以上の結果より、本発明の片頭痛予防薬は5-HT_{2B}受容体拮抗作用及び5-HT₇受容体拮抗作用を併せ持つことにより、炎症性蛋白の漏出量を完全に抑制できることが示された。従って、本発明の片頭痛予防薬は片頭痛の発症を効果的に抑制できる可能性があり、一方の選択的受容体拮抗剤と比較して優れた片頭痛予防効果を有するものであることがわかる。

産業上の利用可能性

本発明の片頭痛予防薬は、5-HT_{2B}及び5-HT₇受容体の機能を同時に阻害することにより優れた片頭痛の予防効果を発揮するものであり、また、既存薬に報告される5-HT_{2B}及び5-HT₇受容体以外の受容体拮抗に起因する副作用が低減されることから、効果の優れる安全性の高い片頭痛予防薬として有用である。

請 求 の 範 囲

1. 選択的な5-HT_{2B}及び5-HT₇受容体二重拮抗剤を有効成分とする片頭痛予防薬。
2. 選択的な5-HT_{2B}及び5-HT₇受容体二重拮抗剤が、a) 第一成分として5-HT_{2B}受容体に選択的な結合親和性を有する5-HT_{2B}受容体拮抗化合物と、b) 第二成分として5-HT₇受容体に選択的な結合親和性を有する5-HT₇受容体拮抗化合物を含有するものである、請求の範囲1記載の片頭痛予防薬。
3. 選択的な5-HT_{2B}及び5-HT₇受容体二重拮抗剤が、5-HT_{2B}及び5-HT₇受容体の両方に選択的な結合親和性を有する5-HT_{2B}及び5-HT₇受容体二重拮抗化合物を含有するものである、請求の範囲1記載の片頭痛予防薬。
4. 第一製剤として5-HT_{2B}受容体に選択的な結合親和性を有する5-HT_{2B}受容体拮抗化合物を有効成分とする製剤、及び、b) 第二製剤として5-HT₇受容体に選択的な結合親和性を有する5-HT₇受容体拮抗化合物を有効成分とする製剤からなる組合せ物であって、該第一及び第二製剤は同時にもしくは別々に投与されるものである片頭痛予防用組合せ物。
5. 5-HT_{2B}及び5-HT₇受容体に対する結合親和性が、各々 α_1 、M₁、D₂、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₃、5-HT₄及び5-HT₆受容体に対して、いずれも100分の1以下である、請求の範囲1記載の片頭痛予防薬。
6. 片頭痛予防薬の製造のための、選択的な5-HT_{2B}及び5-HT₇受容体二重拮抗剤の使用。
7. 選択的な5-HT_{2B}及び5-HT₇受容体二重拮抗剤を有効成分とする片頭痛予防薬の製造のための、「5-HT_{2B}受容体に選択的な結合親和性を有する5-HT_{2B}受容体拮抗化合物」の使用。
8. 選択的な5-HT_{2B}及び5-HT₇受容体二重拮抗剤を有効成分とする片頭痛予防薬の製造のための、「5-HT₇受容体に選択的な結合親和性を有する5-HT₇受容体拮抗化合物」の使用。
9. 選択的な5-HT_{2B}及び5-HT₇受容体二重拮抗剤の有効量を患者に投与することを含む、片頭痛の予防方法。
10. 5-HT_{2B}選択的受容体拮抗化合物を有効成分とする製剤と5-HT₇選択的受

容体拮抗化合物を有効成分とする製剤からなる組み合わせ物を、同時にもしくは別々に患者に投与することを特徴とする片頭痛予防方法。

1/2

図 1

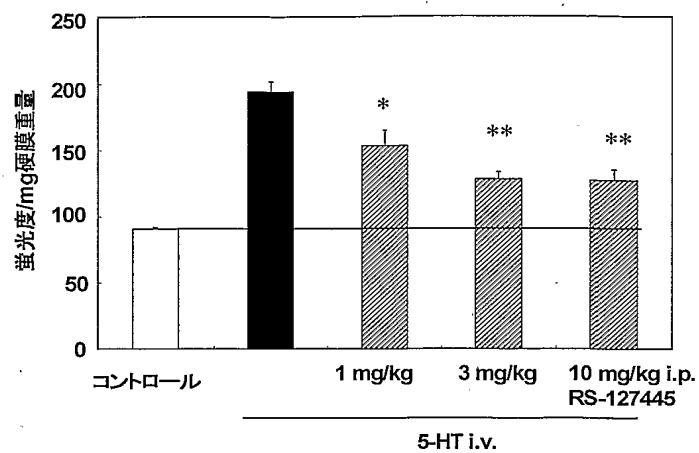


図 2

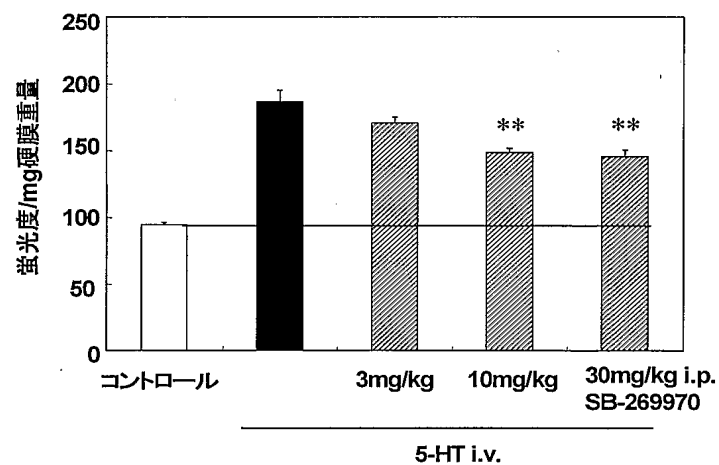
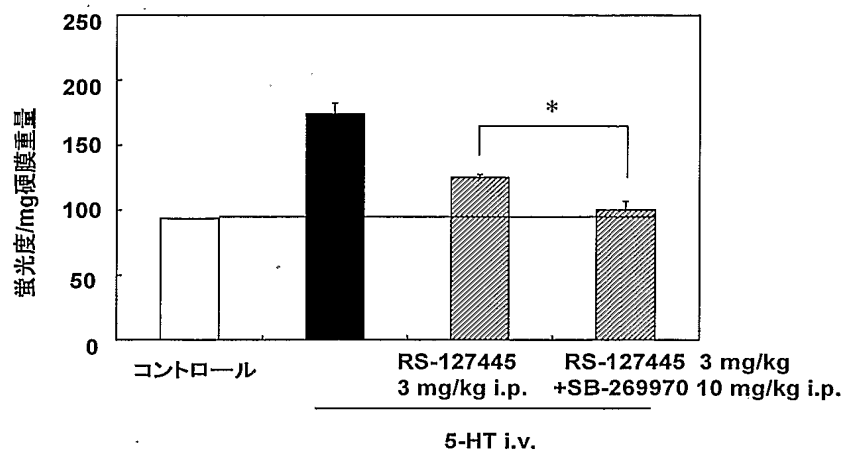


図 3



2/2

図 4

